

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab er et monoklonalt antistof, der produceres ved rekombinant DNA-teknolog i en pattedyrscelle (ovarie fra kinesisk hamster) suspensionskultur i et dyrkningsmedium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium per infusion, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per infusion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Et klart, farveløst eller lysegult koncentrat med en pH-værdi på 7,0 – 7,4.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

LEMTRADA er indiceret som monoterapi til sygdomsmodificerende behandling af voksne med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sclerose (RRMS) hos følgende patientgrupper:

- Patienter med højaktiv sygdom trods et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst én sygdomsmodificerende behandling (DMT) eller
- Patienter med hurtigt udviklende svær recidiverende-remitterende multipel sclerose defineret ved 2 eller flere invaliderende angreb på ét år og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner ved MR-hjernescanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-scanning.

4.2 Dosering og administration

LEMTRADA-behandling bør udelukkende initieres og superviseres af en neurolog med erfaring i behandling af patienter med multipel sclerose (MS) på et hospital med adgang til en intensivafdeling. Specialister og udstyr, der er påkrævet til rettidig diagnosticering og håndtering af bivirkninger, især myokardieiskæmi og myokardieinfarkt, cerebrovaskulære bivirkninger, autoimmune tilstande og infektioner, skal være til rådighed.

Der skal være udstyr til rådighed til håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom, overfølsomhedsreaktioner og/eller anafylaktiske reaktioner.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, skal have udleveret et patientkort og en patientvejledning og oplyses om risiciene ved LEMTRADA (se også indlægssedlen).

Dosering

Den anbefalede dosis alemtuzumab er 12 mg/dag som intravenøs infusion i 2 indledende behandlingsforløb med op til 2 yderligere behandlingsforløb efter behov.

2 indledende behandlingsforløb:

- 1. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 5 fortløbende dage (samlet dosis 60 mg)
- 2. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 3 fortløbende dage (samlet dosis 36 mg) 12 måneder efter det første behandlingsforløb.

Op til to yderligere behandlingsforløb kan overvejes efter behov (se pkt. 5.1):

- 3. eller 4. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 3 fortløbende dage (samlet dosis 36 mg) mindst 12 måneder efter det forudgående behandlingsforløb (se pkt. 4.1, 5.1).

Manglende doser bør ikke gives på samme dag som en planlagt dosis.

Opfølgning af patienter

Behandlingen anbefales som en indledende behandling af 2 forløb med op til 2 yderligere behandlingsforløb efter behov (se dosering) med sikkerhedsopfølgning af patienten fra 1. behandlingsforløbs start og i mindst 48 måneder efter den sidste infusion i 2. behandlingsforløb. Hvis der gives yderligere 3. eller 4. behandlingsforløb, fortsættes sikkerhedsopfølgningen i mindst 48 måneder efter den sidste infusion (se pkt. 4.4).

Præmedicinering

Patienten bør præmedicineres med kortikosteroider umiddelbart inden behandling med LEMTRADA de første 3 dage i begge behandlingsforløb. I kliniske studier blev patienter præmedicineret med 1.000 mg methylprednisolon de første 3 dage i begge behandlingsforløb med LEMTRADA.

Præmedicinering med antihistaminer og/eller antipyretika kan overvejes før behandling med LEMTRADA.

Alle patienter skal behandles med oral profylakse mod herpesinfektion, begyndende på den første dag i begge behandlingsforløb, og behandlingen bør fortsætte i mindst 1 måned efter LEMTRADA-behandling (se også 'Infektioner' i pkt. 4.4). I kliniske studier fik patienterne 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.

Særlige populationer

Ældre

Kliniske studier med LEMTRADA omfattede ikke patienter over 61 år. Det er ikke fastlagt, om de reagerer anderledes end yngre patienter.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Behandling med LEMTRADA er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Pædiatrisk population

LEMTRADAs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år med MS (Multipel sklerose) er endnu ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende alemtuzumab til børn i alderen fra fødslen til under 10 år til behandling af multipel sclerose. Der foreligger ingen data.

Administration

LEMTRADA skal fortyndes før infusion. Den fortyndede opløsning skal administreres via intravenøs infusion over ca. 4 timer.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

HIV (humant immundefektvirus) -infektion.

Patienter med alvorlig aktiv infektion indtil fuld remission.

Patienter med ukontrolleret hypertension.

Patienter med dissektion af cerebral arterie i anamnesen.

Patienter med apopleksi i anamnesen.

Patienter med angina pectoris eller myokardieinfarkt i anamnesen.

Patienter med kendt koagulopati eller patienter, der behandles med antitrombotiske eller antikoagulerende lægemidler.

Patienter med andre samtidige autoimmune sygdomme (ud over MS).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

LEMTRADA anbefales ikke til patienter med inaktiv sygdom eller til patienter, som er stabile på den nuværende behandling.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, skal have udleveret indlægssedlen, patientkortet og patientvejledningen. Før behandlingen skal patienterne informeres om risici og fordele ved behandlingen og nødvendigheden af at forpligte sig til opfølgning fra behandlingsstart i mindst 48 måneder efter den sidste infusion i det 2. LEMTRADA behandlingsforløb. Hvis der gives yderligere behandlingsforløb, fortsættes sikkerhedsopfølgningen i mindst 48 måneder efter den sidste infusion.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Autoimmunitet

Behandlingen kan resultere i dannelse af autoantistoffer og øge risikoen for autoimmunmedierede lidelser, som kan være alvorlige og livstruende. Rapporterede autoimmune lidelser omfatter thyreoidealidelse, immuntrombocytopenisk purpura (ITP), nefropatier (f.eks. anti-glomerulær basalmembran (anti-GBM)-sygdom), autoimmun hepatitis (AIH), erhvervet hæmofili A, trombotisk trombocytopenisk purpura, sarkoidose og autoimmun encefalit. Efter markedsføring er der rapporteret om patienter, der har udviklet flere autoimmune lidelser efter LEMTRADA-behandling. Patienter, der udvikler autoimmunitet, bør undersøges for andre autoimmunmedierede lidelser (se pkt. 4.3). Patienter og læger skal være opmærksomme på potentiel senere opståen af autoimmune lidelser efter monitoreringsperioden på 48 måneder.

Erhvervet hæmofili A

I både kliniske studier og efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af erhvervet hæmofili A (antifaktor-VIII-antistoffer). Patienterne får typisk spontane subkutane hæmatomer og omfattende blå mærker, om end der kan forekomme hæmaturi, epistaxis og gastrointestinale eller andre typer af blødning. Undersøgelse for koagulopater, inklusive aPTT, bør foretages hos alle patienter, der får disse symptomer. I tilfælde af forlænget aPTT skal patienten henvises til hæmatolog. Patienterne skal oplyses om tegn og symptomer på erhvervet hæmofili A og instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis et eller flere af disse symptomer opstår.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Efter markedsføring er der rapporteret om TTP hos patienter, der behandles med LEMTRADA, herunder et tilfælde med dødelig udgang. TTP er en alvorlig tilstand, som kræver hurtig udredning og akut behandling, og som kan opstå flere måneder efter den sidste infusion med LEMTRADA. TTP karakteriseres ved trombocytopeni, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, neurologiske symptomer, feber og nedsat nyrefunktion.

Autoimmun encefalit

Der er rapporteret om tilfælde af autoimmun encefalit hos patienter behandlet med LEMTRADA. Autoimmun encefalit er karakteriseret ved subakut indtræden (med hurtig progression over måneder) af hukommelsestab, ændret mental tilstand, psykiatriske symptomer, generelt i kombination med nye fokale neurologiske fund og anfald. Patienter med mistanke om autoimmun encefalit, bør have foretaget neuroimaging (MRI), EEG, lumbalpunktur og serologisk undersøgelse for passende biomarkører (f.eks. neurale autoantistoffer) for at bekræfte diagnosen og udelukke alternative ætiologier.

Immun trombocytopenisk purpura (ITP)

Der er observeret alvorlige tilfælde af ITP hos 12 patienter (1 %), der blev behandlet i kontrollerede kliniske MS-studier (svarende til 4,7 hændelser på årsbasis/1000 patientår). Yderligere 12 alvorlige hændelser af ITP er blevet observeret igennem en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) (samlet 2,8 hændelser på årsbasis/1000 patientår). En patient udviklede ITP, der ikke blev diagnosticeret før implementering af krav om månedlige blodprøver. Patienten døde af intracerebral blødning. I 79,5 % af tilfældene opstod ITP indenfor 4 år efter første eksponering. I nogle tilfælde opstod ITP dog år senere. Symptomer på ITP omfatter (men er ikke begrænset til) tendens til at få blå mærker, petekkier, spontane blødninger fra slimhinder (f.eks. epistaxis, hæmoptyse), voldsommere eller uregelmæssig menstruation. Hæmoptyse kan også være indikativ for anti-GBM-sygdom (se nedenfor), og der skal udføres en relevant differentialdiagnostisk undersøgelse. Mind patienten om at være opmærksom på eventuelle symptomer og straks søge læge, hvis der er noget, han/hun er bekymret for.

Komplet blodtælling med differentieltælling skal udføres, før behandlingen sættes i gang og derefter månedligt indtil mindst 48 måneder efter den sidste infusion. Efter denne periode skal prøven tages, hvis der er kliniske fund, som tyder på ITP. Hvis der er mistanke om ITP, skal der øjeblikkeligt foretages en ny komplet blodtælling.

Hvis der registreres ITP, skal relevant medicinsk behandling igangsættes straks, herunder øjeblikkelig henvisning til en specialist. Data fra kliniske MS-studier har vist, at overholdelse af krav til blodprøvemonitorering og oplæring i tegn og symptomer på ITP har medført tidlig diagnosticering og behandling af ITP, hvor de fleste tilfælde reagerede positivt på medicinsk første-linje-behandling.

Nefropatier

Nefropatier, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom) blev observeret hos 6 patienter (0,4 %) i kliniske studier med MS igennem en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) og opstod generelt inden for 39 måneder efter den sidste behandling med LEMTRADA. I kliniske studier blev der observeret 2 tilfælde af anti-GBM-sygdom. Begge tilfælde var alvorlige, de blev identificeret tidligt via klinisk monitorering og laboratoriekontrol, og begge tilfælde reagerede positivt på behandling.

Kliniske manifestationer af nefropati kan omfatte forhøjet serumkreatinin, hæmaturi og/eller proteinuri. Selvom det ikke er observeret i kliniske studier, kan der opstå alveolær blødning, der viser sig som

hæmoptyse, i forbindelse med anti-GBM-sygdom. Hæmoptyse kan også være indikativ for ITP eller erhvervet hæmofili A (se ovenfor), og der skal udføres en relevant differentialdiagnostisk undersøgelse. Patienten skal informeres om at være opmærksom på eventuelle symptomer og straks søge læge, hvis der er noget, han/hun er bekymret for. Anti-GBM-sygdom kan føre til dialysekrævende og/eller transplantationskrævende nyresvigt, hvis det ikke behandles hurtigt, og kan være livstruende, hvis det ikke behandles.

Serumkreatinin skal måles, før behandlingen sættes i gang, og derefter månedligt indtil mindst 48 måneder efter sidste infusion. Urin-analyse med mikroskopi skal foretages, før behandlingen sættes i gang, og derefter månedligt indtil mindst 48 måneder efter sidste infusion. Registrering af klinisk signifikante ændringer i serumkreatinin fra *baseline*, uforklarlig hæmaturi og/eller proteinuri skal afstedkomme yderligere undersøgelser for nefropatier, herunder øjeblikkelig henvisning til en specialist. Tidlig diagnosticering og behandling af nefropatier kan nedsætte risikoen for alvorlig sygdom. Efter denne periode skal der udføres analyser baseret på kliniske fund, der kan tyde på nefropatier.

Lidelser i thyreoidea

Endokrine lidelser, herunder autoimmune lidelser i thyreoidea er observeret hos 36,8 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-studier med en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) fra den første behandling med LEMTRADA. Forekomsten var højere hos patienter med tidligere tilfælde af thyreoidea-lidelser, både i LEMTRADA-gruppen og i interferon beta 1a (IFNB-1a)-gruppen. Observerede autoimmune thyreoidea-lidelser omfatter hypertyreose eller hypotyreose. De fleste tilfælde var lette eller moderate. Alvorlige endokrine tilfælde opstod hos 4,4 % af patienterne, hvor Basedows sygdom (også kaldet Graves' sygdom), hypertyreose, hypotyreose, autoimmun thyroiditis, og struma blev observeret hos mere end 1 patient. De fleste tilfælde blev behandlet med konventionel medicinsk behandling, men nogle patienter havde brug for kirurgisk indgreb. Flere af de patienter, der udviklede biopsi-dokumenteret AIH efter markedsføring, havde tidligere udviklet autoimmune thyreoidea-lidelser.

Thyreoidea-funktionsprøver, f.eks. niveauet af thyreoideastimulerende hormon, skal tages før behandlingsstart og hver 3. måned derefter indtil 48 måneder efter sidste infusion. Efter denne periode skal der udføres analyser på basis af kliniske fund, der kan tyde på dysfunktion af thyreoidea eller i tilfælde af graviditet.

Thyreoidea-lidelse er specielt risikabelt for gravide kvinder (se pkt. 4.6).

I kliniske studier udviklede 74 % af patienterne med positive anti-thyroidperoxidase (anti-TPO) antistoffer ved *baseline* en thyreoidea-relateret lidelse sammenlignet med 38 % af patienterne med en negativ *baseline* status. Langt den overvejende del (ca. 80 %) af de patienter, der oplevede en thyreoidea-relateret lidelse efter behandlingen, var anti-TPO-antistofnegative ved *baseline*. Derfor kan en patient, uanset anti-TPO-antistofstatus før behandlingen, udvikle en thyreoidea-relateret bivirkning og skal derfor periodisk have foretaget alle de ovenfor beskrevne analyser.

Cytopenier

Formodede autoimmune cytopenier, f.eks. neutropeni, hæmolytisk anæmi og pancytopeni, rapporteredes af og til i kliniske MS-studier. Resultaterne fra komplette blodtællinger (se ovenfor under ITP) skal bruges til at undersøge for cytopenier, inklusive neutropeni. Hvis en cytopeni bekræftes, skal relevant medicinsk behandling igangsættes straks, herunder henvisning til en specialist.

Autoimmun hepatitis og leverskade

Der er rapporteret om autoimmun hepatitis (inklusive tilfælde med dødelig udgang og tilfælde, som krævede levertransplantation) og leverskade, der er relateret til infektioner hos patienter, der er blevet behandlet med LEMTRADA (se pkt. 4.3). Der skal udføres leverfunktionstest før den første behandling og én gang månedligt indtil mindst 48 måneder efter den sidste infusion. Patienten skal oplyses om risikoen for autoimmun hepatitis, leverskade og relaterede symptomer.

Hæmofagocytisk lymfocytose (HLH)

Efter markedsføringen er der rapporteret HLH (inklusive tilfælde med dødelig udgang) hos patienter, der er blevet behandlet med LEMTRADA. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering, som er kendetegnet ved kliniske tegn og symptomer på ekstrem systemisk inflammation. HLH er karakteriseret ved feber, hepatomegali og cytopenier. Det er associeret med høj dødelighed, hvis det ikke opdages tidligt og behandles. Der er rapporteret symptomer inden for få måneder og op til 4 år efter behandlingsstart. Patienterne skal informeres om symptomerne på HLH og om, hvornår de kan indtræde. Patienter, der udvikler tidlige symptomer på patologisk immunaktivering, bør omgående evalueres og en diagnose med HLH bør tages i betragtning.

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

I kliniske studier blev IAR'er defineret som enhver bivirkning, der opstår under eller inden for 24 timer efter infusion af LEMTRADA. Størstedelen af disse kan skyldes frigivelse af cytokiner under infusionen. De fleste patienter, der blev behandlet med LEMTRADA i kliniske MS-studier, oplevede lette til moderate infusionsrelaterede reaktioner under og/eller op til 24 timer efter behandling med 12 mg LEMTRADA. Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner var højere i 1. behandlingsforløb end i efterfølgende behandlingsforløb. Gennem al tilgængelig opfølgning, herunder patienter, der har modtaget yderligere behandlingsforløb, er de mest almindelige infusionsrelaterede reaktioner hovedpine, udslæt, feber, kvalme, urticaria, pruritus, søvnløshed, kuldegysninger, ansigtsrødme, træthed, dyspnø, dysgeusi, oppression, generaliseret udslæt, takykardi, bradykardi, dyspepsi, svimmelhed og smerter. Der opstod alvorlige reaktioner hos 3 % af patienterne og inkluderede tilfælde af hovedpine, feber, urticaria, takykardi, atrieflimren, kvalme, oppression og hypotension. Kliniske manifestationer af anafylaksi kan synes at svare til de kliniske manifestationer af infusionsrelaterede reaktioner, men vil normalt være alvorligere eller potentielt livstruende. Reaktioner, der henføres til anafylaksi, er kun sjældent blevet indberettet, i modsætning til infusionsrelaterede reaktioner.

Det anbefales, at patienten præmedicineres for at mindske virkningen af de infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.2).

De fleste patienter i kontrollerede kliniske studier fik antihistaminer og/eller antipyretika før mindst én LEMTRADA-infusion. IAR kan opstå trods præmedicinering. Det anbefales at observere for infusionsreaktioner under og i mindst 2 timer efter infusion. En længere observationstid (hospitalsindlæggelse) bør overvejes efter behov. I tilfælde af alvorlige infusionsreaktioner skal infusionen straks afbrydes. Der skal være udstyr til rådighed til håndtering af anafylaktiske reaktioner eller andre alvorlige reaktioner (se nedenstående).

Stills sygdom hos voksne (adult-onset Still's disease, AOSD)

Efter markedsføring er der rapporteret Stills sygdom hos voksne (AOSD) hos patienter, der behandles med LEMTRADA. AOSD er en sjælden inflammatorisk lidelse, som kræver hurtig udredning og behandling. Patienter med AOSD kan have en kombination af følgende tegn og symptomer: feber, arthritis, udslæt og leukocytose med fravær af infektioner, maligniteter og andre rheumatiske lidelser. Det bør overvejes at afbryde eller seponere behandlingen med LEMTRADA, hvis en alternativ ætiologi for sygdomstegnene eller symptomerne ikke kan fastslås.

Andre alvorlige reaktioner tidsmæssigt associeret med infusion af LEMTRADA

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne, alvorlige og i visse tilfælde dødelige samt uforudsigelige bivirkninger i flere forskellige organsystemer. I størstedelen af tilfældene var tiden til indtræden 1 – 3 dage efter infusion med LEMTRADA. Reaktionerne er forekommet efter flere forskellige doser og også efter andet behandlingsforløb. Patienten skal oplyses om tegn og symptomer på bivirkninger og om, hvornår de kan indtræde. Patienten skal rådes til straks at søge læge, hvis et eller flere af disse symptomer opstår og skal oplyses om muligheden for forsinket indtræden.

Hæmoragisk apopleksi

Flere af de rapporterede tilfælde omfattede patienter under 50 år, som ikke havde hypertension, blødningssygdomme eller samtidig behandling med antikoagulantia eller antitrombotika i anamnesen. Hos nogle af patienterne sås forhøjet blodtryk fra *baseline* forud for blødningen.

Myokardieiskæmi og myokardieinfarkt

Flere af de rapporterede tilfælde omfattede patienter under 40 år, som ikke havde risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom. Hos nogle af patienterne blev det bemærket, at blodtryk og/eller puls var midlertidigt anormal i løbet af infusionen.

Dissektion af cerebral arterie

Der er rapporteret tilfælde af dissektion af cerebral arterie, inklusive flere dissektioner, både inden for de første dage efter infusion med LEMTRADA eller senere inden for den første måned efter infusionen.

Pulmonal alveolær blødning

De rapporterede tilfælde af midlertidigt associerede bivirkninger var ikke relateret til anti-GBM-sygdom (Goodpastures syndrom).

Trombocytopeni

De rapporterede tilfælde af trombocytopeni opstod inden for de første dage efter infusionen (i modsætning til ITP). Trombocytopenien var ofte selvbegrænsende og relativt let, om end sværhedsgraden og udfaldet i mange tilfælde var ukendt.

Pericarditis

Sjældne tilfælde af pericarditis, pericardieeffusion og andre pericardielle hændelser er rapporteret, både som en del af akut infusionsreaktion og med senere indtræden.

Pneumoni

Pneumoni er blevet rapporteret hos patienter, der fik LEMTRADA infusioner. De fleste tilfælde forekom inden for den første måned efter behandling med LEMTRADA. Patienter bør rådes til at rapportere symptomer på pneumoni, som kan omfatte åndenød, hoste, hvæsende vejrtrækning, brystmerter eller trykken for brystet og hæmoptyse.

Infusionsvejledning med henblik på at reducere alvorlige reaktioner tidsmæssigt associeret med infusion af LEMTRADA

- Undersøgelser før infusion:
 - Foretag *baseline*-EKG og mål vitale tegn, inklusive måling af puls og blodtryk.
 - Foretag laboratorietests (komplet blodtælling med differentieltælling, serumtransaminaser, serumkreatinin, kontrol af thyreoideafunktion og urinmikroskopi).
- Under infusion:
 - Foretag løbende/hyppig (mindst én gang i timen) monitorering af puls, blodtryk og patientens overordnede kliniske status
 - Afbryd infusionen:
 - I tilfælde af en alvorlig bivirkning
 - Hvis patienten udviser kliniske symptomer, der tyder på en alvorlig bivirkning, der er associeret med infusionen (myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie eller pulmonal alveolær blødning)
- Efter infusion:
 - Det anbefales at observere for infusionsreaktioner i minimum 2 timer efter LEMTRADA infusion. Patienter med kliniske symptomer, der tyder på udvikling af en alvorlig bivirkning, der er tidsmæssigt associeret med infusionen (myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie eller pulmonal alveolær blødning) skal monitoreres tæt, indtil symptomerne er helt forsvundet. En længere observationstid (hospitalsindlæggelse) bør overvejes efter behov. Patienterne skal oplyses om muligheden for forsinket indtræden af infusionsrelaterede reaktioner og instrueres i at indberette symptomer og søge lægehjælp.

- Trombocytallet skal måles umiddelbart efter infusionen på dag 3 og 5 i det første infusionsforløb samt umiddelbart efter infusionen på dag 3 i alle efterfølgende behandlingsforløb. Klinisk signifikant trombocytopeni skal følges, indtil det er forsvundet. Det bør overvejes at konsultere en hæmatolog for behandling.

Infektioner

Der opstod infektioner hos 71 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg, sammenlignet med hos 53 % af de patienter, der blev behandlet med subkutan interferon beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogram 3 gange om ugen) i kontrollerede kliniske MS-studier af op til 2 års varighed. Infektionerne var hovedsageligt lette til moderate. Infektioner, der opstod oftere hos LEMTRADA-patienter end hos IFNB 1a-patienter, inkluderede nasofaryngitis, urinvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje, sinusitis, oral herpes, influenza og bronkitis. Der opstod alvorlige infektioner hos 2,7 % af LEMTRADA-patienterne i forhold til hos 1 % af IFNB-1a-patienterne i kontrollerede kliniske MS-studier. Alvorlige infektioner i LEMTRADA-gruppen inkluderede: appendicitis, gastroenteritis, pneumoni, herpes zoster og tandinfektion. Infektionerne var typisk af normal varighed og blev afhjulpnet via konventionel medicinsk behandling.

Den kumulative årlige infektionshyppighed var 0,99 gennem en median på 6,1 år (maksimum 12 år) af opfølgningen fra den første LEMTRADA-eksponering sammenlignet med 1,27 i kontrollerede kliniske studier.

Der opstod oftere alvorlige varicella zoster virusinfektioner, herunder primær varicella og varicella zoster-reakivering, hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg (0,4 %) i forhold til IFNB-1a (0 %) i kliniske studier. HPV-virusinfektion (human papilloma virus), herunder cervikal dysplasi og anogenitale vorter, blev også rapporteret hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg (2 %). Det anbefales, at kvindelige patienter screenes for HPV en gang om året.

Der er indberettet tilfælde af cytomegalovirus (CMV)-infektioner, herunder tilfælde af CMV-reakivering, hos patienter behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfælde skete inden for to måneder efter administration af alemtuzumab. Før iværksættelse af behandlingen kan det overvejes at vurdere patientens serostatus i henhold til lokale retningslinjer.

Der er rapporteret om Epstein-Barr-Virus (EBV) infektion, inklusive reaktivering og alvorlige og sommetider letale tilfælde af EBV-hepatitis, hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA.

Der er rapporteret tuberkulose hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA og IFNB-1a i kontrollerede kliniske studier. Der er rapporteret aktiv og latent tuberkulose, herunder få tilfælde af dissemineret tuberkulose, hos 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, oftest i endemiske områder. Inden behandlingen startes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkuloseinfektion i henhold til lokale retningslinjer.

Der er rapporteret Listeriose/*Listeria meningitis* hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, generelt inden for en måned efter LEMTRADA-infusion. For at mindske risikoen for infektion bør patienter, der får LEMTRADA, ikke indtage rå eller delvist rå kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter to uger før, under og i mindst en måned efter LEMTRADA-infusion.

Superficielle svampeinfektioner, specielt oral og vaginal candidiasis, opstod oftere hos LEMTRADA-behandlede patienter (12 %) end hos IFNB-1a-patienter (3 %) i kontrollerede, kliniske MS-studier.

Behandlingsstart med LEMTRADA bør udsættes hos patienter med alvorlig aktiv infektion indtil infektionen er helbredt. Patienter, der får LEMTRADA skal instrueres i at rapportere symptomer på infektioner til en læge.

Oral profylakse mod herpes skal igangsættes på LEMTRADA-behandlingens første dag, og fortsætte i mindst 1 måned efter hvert behandlingsforløb. I kliniske studier fik patienterne 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.

LEMTRADA har ikke været administreret til behandling af MS samtidig med eller efter behandling med antineoplastiske eller immunsupprimerende lægemidler. Som med andre immunmodulerende behandlinger skal der tages højde for potentielle kombinerede virkninger på patientens immunsystem, når administration af LEMTRADA overvejes. Brug af LEMTRADA samtidig med nogen af disse behandlinger kan øge risikoen for immunsuppression.

Der findes ingen data om en mulig forbindelse mellem LEMTRADA og reaktivering af Hepatitis B-virus (HBV) eller Hepatitis C-virus (HCV), da patienter med dokumenterede aktive eller kroniske infektioner blev ekskluderet fra de kliniske studier. Screening af patienter med høj risiko for HBV- og/eller HCV-infektion, bør overvejes før igangsættelse af LEMTRADA-behandling, og der skal udvises forsigtighed ved ordinerer af LEMTRADA til patienter, der er diagnosticeret som bærere af HBV og/eller HCV, da der er risiko for, at disse patienter får irreversible leverskader i forbindelse med en potentiel virusreaktivering forårsaget af deres aktuelle tilstand.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sjældne tilfælde af PML (herunder letale) er rapporteret hos MS-patienter efter alemtuzumab-behandling. Patienter, der bliver behandlet med alemtuzumab, skal monitoreres for tegn, der kan tyde på PML. Risikofaktorer af særlig betydning inkluderer tidligere immunsuppressiv behandling, især andre MS-behandlinger med kendt risiko for at forårsage PML.

MR fund kan være synlige inden kliniske tegn eller symptomer. Før initial administration og readministration af alemtuzumab skal MR-scanning foretages og evalueres for tegn, der svarer til PML. Yderligere evaluering, herunder test af cerebrospinalvæske (CSF) for JC Viral DNA og gentagen neurologisk vurdering, bør udføres efter behov. Lægen skal være særlig opmærksom på symptomer, der tyder på PML, som patienten muligvis ikke bemærker (f.eks. kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer). Patienterne bør også rådes til at informere pårørende eller omsorgspersoner om deres behandling, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke er opmærksom på. PML bør betragtes som en differentialdiagnose hos enhver MS-patient, der får alemtuzumab, som har neurologiske symptomer og /eller nye hjernelæsioner på MR.

Hvis diagnosen PML er stillet, bør behandling med alemtuzumab ikke initieres eller genstartes.

Akut acalculøs cholecystitis

LEMTRADA kan øge risikoen for akut acalculøs cholecystitis. I kontrollerede kliniske studier udviklede 0,2 % af LEMTRADA-behandlede MS-patienter akut acalculøs cholecystitis sammenlignet med 0 % af patienterne, der blev behandlet med IFNB-1a. Ved brug efter markedsføring er der rapporteret yderligere tilfælde af akut acalculøs cholecystitis hos patienter behandlet med LEMTRADA. Tid til indtræden af symptomer varierede fra mindre end 24 timer til 2 måneder efter infusion af LEMTRADA. De fleste patienter blev behandlet konservativt med antibiotika og kom sig uden kirurgisk indgreb, mens andre gennemgik cholecystektomi. Symptomer på akut acalculøs cholecystitis omfatter mavesmerter, ømhed i maven, feber, kvalme og opkastning. Akut acalculøs cholecystitis er en tilstand, der kan være forbundet med høj morbiditet og mortalitet, hvis den ikke diagnosticeres tidligt og behandles. Hvis der er mistanke om akut acalculøs cholecystitis, skal det omgående vurderes og behandles.

Malignitet

Som med andre immunmodulerende behandlinger skal der udvises forsigtighed ved indledning af LEMTRADA-behandling hos patienter med præeksisterende og/eller aktuelle maligniteter. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om LEMTRADA udgør en højere risiko for udvikling af tyreoid maligniteter, da tyreoid autoimmunitet i sig selv kan udgøre en risikofaktor for tyreoid maligniteter.

Antikonception

Placentapassage og potentiel farmakologisk virkning af LEMTRADA blev registreret hos mus under drægtighed og efter fødslen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen og i 4 måneder efter et behandlingsforløb med LEMTRADA (se pkt. 4.6).

Vacciner

Det anbefales, at patienten har fået de lokalt krævede vacciner mindst 6 uger før behandling med LEMTRADA. Evnen til at udvikle immunrespons på en vaccine efter behandling med LEMTRADA er ikke undersøgt.

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner efter et behandlingsforløb med LEMTRADA er ikke undersøgt formelt i kontrollerede kliniske MS-studier, og levende virale vacciner bør ikke ordineres til MS-patienter, der for nyligt har gennemgået et behandlingsforløb med LEMTRADA.

Test af/vaccination mod varicel-zoster-virusantistoffer

Som det er tilfældet med alle immunmodulerende lægemidler, skal patienter, der ikke har haft skoldkopper, eller som ikke er vaccineret mod VZV-virus (varicella-zoster-virus), testes for antistoffer mod VZV, inden igangsættelse af behandling med LEMTRADA. VZV-vaccination af antistof-negative patienter bør overvejes før behandling med LEMTRADA. For at opnå den fulde effekt af VZV-vaccinen bør man udskyde behandlingen med LEMTRADA i 6 uger efter vaccination.

Anbefalede laboratorietest til monitorering af patienter

Der bør foretages kliniske undersøgelser og laboratorietest regelmæssigt indtil mindst 48 måneder efter den sidste infusion i behandlingsforløbet med LEMTRADA for at monitorere for eventuelle tidlige tegn på autoimmune sygdomme:

- Komplet blodtælling med differentialtælling, serumtransaminaser og serumkreatinin (før behandlingsstart og derefter hver måned).
- Urinmikroskopi (forud for behandlingsstart og derefter hver måned).
- Thyreoidea-funktionsprøver, f.eks. niveauet af thyreoideastimulerende hormon (før behandlingsstart og derefter hver 3. måned).

Information fra brug af alemtuzumab uden for firmasponsorerede studier før udstedelse af markedsføringstilladelse til LEMTRADA

Følgende bivirkninger blev identificeret før registrering af LEMTRADA under brug af alemtuzumab til behandling af B-CLL (B-celle kronisk lymfatisk leukæmi) samt til behandling af andre sygdomme, generelt med højere og hyppigere doser (f.eks. 30 mg) end der anbefales i behandlingen af MS. Da bivirkningerne er indrapporteret frivilligt fra et ukendt antal patienter, er det ikke altid muligt at anslå frekvensen på en pålidelig måde eller bestemme årsagssammenhængen med alemtuzumab.

Autoimmun sygdom

Autoimmune tilfælde registreret hos alemtuzumab-behandlede patienter inkluderer neutropeni, hæmolytisk anæmi (herunder ét dødsfald), erhvervet hæmofili, anti-GBM-sygdomme og thyreoidea-sygdomme. Alvorlige og til tider dødelige autoimmune fænomener, herunder autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anæmi, Guillain-Barrés syndrom og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati, er blevet registreret hos alemtuzumab-behandlede ikke-MS-patienter. Der er rapporteret en positiv Coombs-test hos en kræftpatient behandlet med alemtuzumab. Der er rapporteret et dødeligt tilfælde af transfusionsassocieret *graft versus host*-sygdom hos en kræftpatient behandlet med alemtuzumab.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er registreret alvorlige, til tider dødelige infusionsrelaterede reaktioner, herunder bronkospasme, hypoxi, synkope, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, respirationsstop, myokardieinfarkt, arytmi, akut hjerteinsufficiens og hjertestop hos ikke-MS-patienter behandlet med alemtuzumab ved højere og hyppigere doser end de, der anvendes ved MS. Alvorlige anafylaktiske reaktioner og andre overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk chok og angioødem er også rapporteret.

Infektioner og parasitære sygdomme

Alvorlige og til tider dødelige virale, bakterielle, protozo- og svampeinfektioner, herunder dem, der skyldes reaktivering af latente infektioner, er rapporteret hos ikke-MS-patienter behandlet med alemtuzumab ved højere og hyppigere doser end ved MS.

Blod- og lymfesystem

Der er rapporteret alvorlige blødningsreaktioner hos ikke-MS-patienter.

Hjerte

Hjertesvigt, kardiomyopati og nedsat ejektionsfraktion er rapporteret hos alemtuzumab-behandlede ikke-MS-patienter, der tidligere er behandlet med potentielt kardiotoxiske stoffer.

Epstein-Barr Virus-associerede lymfoproliferative sygdomme

Epstein-Barr Virus-associerede lymfoproliferative sygdomme er observeret uden for firmasponsorerede studier.

LEMTRADA indeholder natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium per infusion, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per infusion, dvs. de er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med LEMTRADA i den anbefalede dosis hos patienter med MS. I et kontrolleret klinisk studie med MS skulle patienter, der for nylig var behandlet med beta interferon og glatirameracetat, være ophørt med behandlingen 28 dage før start af behandling med LEMTRADA.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Serumkoncentrationerne var lave eller ikke-detekterbare inden for ca. 30 dage efter hvert behandlingsforløb. Kvinder i den fertile alder skal derfor bruge effektiv antikonception under et behandlingsforløb med LEMTRADA og i op til 4 måneder efter hvert behandlingsforløb.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af alemtuzumab til gravide kvinder. LEMTRADA bør kun ordineres under graviditet, hvis de potentielle fordele berettiger den potentielle risiko for fostret.

Det vides, at humant IgG passerer placentabarrieren. Alemtuzumab passerer muligvis også placentabarrieren og kan dermed udgøre en risiko for fostret. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om alemtuzumab kan medføre fosterskader, når det ordineres til gravide kvinder, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen.

Thyreoidea-lidelse (se pkt. 4.4 *Lidelser i thyreoidea*) er specielt risikabelt for gravide kvinder. Hvis hypothyreose ikke behandles under graviditet, er der en øget risiko for abort og fosterskader, f.eks. mental retardering og dværgvækst. Hos mødre med Basedows sygdom kan maternelle TSH (thyreoideastimulerende hormon)-receptor-antistoffer overføres til fostret og medføre forbigående neonatal Basedows sygdom.

Amning

Alemtuzumab blev detekteret i mælken og i diende unger fra mus.

Der vides ikke, om alemtuzumab udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der kan være en risiko for ammede nyfødte/spædbørn. Derfor bør amning afbrydes under alle behandlingsforløb med LEMTRADA og i 4 måneder efter den sidste infusion i hvert behandlingsforløb. Fordelene ved overført immunitet via brystmælk kan dog for ammede nyfødte/spædbørn, opveje risiciene ved potentiel udsættelse for alemtuzumab.

Fertilitet

Der er ikke tilstrækkelige kliniske sikkerhedsdata om LEMTRADAs effekt på fertilitet. I et understudie med 13 mandlige patienter i behandling med LEMTRADA (behandlet med enten 12 mg eller 24 mg) var der intet bevis for aspermi, azoospermi, konsistent nedsat sædtal, motilitetsforstyrrelser eller en stigning i spermmorfologiske abnormiteter.

Det vides, at CD52 er til stede i reproduktivt væv hos mennesker og gnavere. Dyrestudier har vist effekter på fertiliteten hos humaniserede mus (se pkt. 5.3), men baseret på de tilgængelige data er det ukendt, om der er en potentiel påvirkning af human fertilitet i eksponeringsperioden.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

LEMTRADA påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

De fleste patienter oplever infusionsrelaterede reaktioner, som opstår under eller inden for 24 timer efter behandling med LEMTRADA. Visse af disse infusionsrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed) kan midlertidigt påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, og der skal derfor udvises forsigtighed, indtil de forsvinder.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen i kliniske studier

I alt 1 486 patienter behandlet med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) udgjorde sikkerhedspopulationen i en samlet analyse af kliniske MS studier med en median opfølgning på 6,1 år (maksimalt 12 år), hvilket gav 8 635 patientår med sikkerhedsopfølgning.

De vigtigste bivirkninger er autoimmunitet (ITP, sygdomme i thyreoidea, nefropatier, cytopenier), infusionsrelaterede reaktioner og infektioner. Disse er beskrevet i pkt. 4.4.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved LEMTRADA (hos ≥ 20 % af patienterne) var udslæt, hovedpine, feber og luftvejsinfektioner.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er baseret på de samlede sikkerhedsdata hos alle patienter behandlet med LEMTRADA 12 mg under alle tilgængelige opfølgninger i kliniske studier. Bivirkninger er angivet efter *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) *System Organ Class* (SOC) og *Preferred Term* (PT). Hyppigheder er defineret i henhold til følgende inddeling: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger i studie 1, 2, 3 og 4 observeret hos alle patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg og overvågning efter markedsføringen

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, herpesvirusinfektion ¹ ,	Herpes zoster infektioner ² , infektion i de nedre luftveje, gastroenteritis, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influenza, øreinfektion, lungebetændelse, vaginal infektion, tandinfektion,	Onykomykose, gingivitis, svampeinfektion i huden, tonsillitis, akut sinusitis, cellulitis, tuberkulose, cytomegalovirus-infektion		Listeriose/ Listeria meningitis, Epstein-Barr-Virus (EBV) infektion (inklusive reaktivering)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)		Hudpapillom			
Blod- og lymfesystem	Lymfopeni, leukopeni inklusive neutropeni	Lymfadenopati, Immun trombocytopenisk purpura, trombocytopeni, anæmi, nedsat hæmatokrit, leukocytose	Pancytopeni, hæmolytisk anæmi, erhvervet hæmofili A	Hæmofagocytisk lymfocytose (HLH), trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	
Immunsystemet		Cytokinfrigivelses syndrom*, hypersensitivitet, herunder anafylaksi*	Sarkoidose		
Det endokrine system	Basedows sygdom, hypertyreoidisme, hypothyreoidisme	Autoimmun tyreoiditis herunder subakut tyreoiditis, struma, antityreoidantistof-positiv			
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed*, angst, depression			

Nervesystemet	Hovedpine*	MS-attak, svimmelhed*, hypæstesi, paræstesi, tremor, dysgeusi*, migræne*	Sensoriske forstyrrelser, hyperæstesi, spændingshovedpine, autoimmun encefalitis		Hæmorrhagisk apopleksi**, dissektion af cerebral arterie**
Øjne		Konjunktivitis, endokrin oftalmopati, sløret syn	Diplopi		
Øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter		
Hjerte	Takykardi*	Bradykardi*, palpitationer*	Atrieflimren*		Myokardieiskæmi**, myokardieinfarkt**
Vaskulære sygdomme	Ansigtssvulme*	Hypotension*, hypertension*			
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø*, hoste, epistaxis, hikke, orofaryngeal smerte, astma	Halstæthed*, halsirritation, pneumoni		Pulmonal alveolær blødning**
Mave-tarmkanalen	Kvalme*	Abdominalsmarter, opkastning, diarré, dyspepsi*, stomatitis	Obstipation, gastroøsofageal refluks, gingivalblødning, mundtørhed, dysfagi, gastro-intestinal lidelse, hematokesi		
Lever og galdeveje		Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase	Cholecystitis, herunder acalculøs cholecystitis og akut acalculøs cholecystitis		Autoimmun hepatitis, hepatitis (associeret med EBV infektion)
Hud og subkutane væv	Urticaria*, udslæt*, pruritus*, generaliseret udslæt*	Erytem*, ekkymose, alopeci, hyperhidrose, acne, hudlæsion, dermatitis	Blister, nattesved, hævet ansigt, eksem, vitiligo, areat alopeci		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssm	Muskuloskeletal stivhed, ubehag i lemmerne		Stills sygdom hos voksne (AOSD)

		erter, muskelspasme r, nakkesmerter, muskuloskelet ale smerter			
Nyrer og urinveje		Proteinuri, hæmaturi	Nefrolitiasis, ketonuri, nefropatier herunder anti- GBM sygdom		
Det reproduktive system og mammar		Menorragi, uregelmæssig menstruation	Cervikal dysplasi, amenor		
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Pyreksi*, træthed*, kuldegysninger*	Oppression*,s merter*, perifert ødem, asteni, influenzaligne nde sygdom, utilpashed, smerte på infusionsstedet			
Undersøgelser		Forhøjet blodkreatinin	Vægttab, vægtforøgelse, reduceret antal røde blodlegemer, positiv bakterietest, forhøjet blodglukose, forøget gennemsnitlig cellevolumen		
Traumer, forgiftninger og behandlingsko mplikationer		Kontusion, infusionsrelate ret reaktion			

¹ Herpes virusinfektioner omfatter: Oral herpes, herpes simplex, genital herpes, herpesvirusinfektion, genital herpes simplex, herpes dermatitis, oftalmisk herpes simplex, positiv herpes simplex-serologi.

² Herpes zoster-infektioner omfatter: Herpes zoster, herpes zoster kutan spredt, oftalmisk herpes zoster, oftalmisk herpes, neurologisk herpes zoster infektion, herpes zoster meningitis.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Termer, der er markeret med en stjerne (*) i tabel 1, omfatter bivirkninger, der er rapporteret som infusionsrelaterede reaktioner (IAR).

Termer, der er markeret med to stjerner (**) i tabel 1, omfatter bivirkninger, der er observeret efter markedsføring og som i størstedelen af tilfældene er opstået inden for 1 – 3 dage efter infusion af enhver dosis af LEMTRADA i løbet af behandlingsforløbet.

Neutropeni

Der er rapporteret tilfælde af svær (inklusive tilfælde med dødelig udgang) neutropeni inden for 2 måneder efter infusion med LEMTRADA.

Sikkerhedsprofil i langsigtet opfølgning

Typen af bivirkninger, herunder alvorlighed og sværhedsgrad, der blev observeret hos LEMTRADA-behandlingsgrupper gennem al tilgængelig opfølgning, herunder patienter, der modtog yderligere behandlingsforløb, lignede dem i de aktivt kontrollerede studier. Forekomsten af IAR'er var højere i 1. behandlingsforløb end i efterfølgende behandlingsforløb.

Hos patienter, der fortsatte fra kontrollerede kliniske studier, og som ikke modtog yderligere LEMTRADA efter de 2 initiale behandlingsforløb, var hyppigheden (hændelser pr. personår) af de fleste bivirkninger sammenlignelig med eller reduceret i år 3 – 6 sammenlignet med år 1 og 2. Hyppigheden af thyreoideabivirkninger var højest i år 3 og aftog derefter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kontrollerede kliniske studier fik to MS-patienter utilsigtet op til 60 mg LEMTRADA (dvs. totaldosis for første behandlingsforløb) i én infusion, og de oplevede alvorlige reaktioner (hovedpine, udslæt og enten hypotension eller sinustakykardi). Højere LEMTRADA-doser end dem, som er testet i kliniske studier, kan øge intensiteten og/eller varigheden af infusionsrelaterede bivirkninger eller dets immuneffekter.

Der er ingen kendt antidot for overdosering af alemtuzumab. Behandling består af seponering af lægemidlet og understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppresiva, Monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG06

Virkningsmekanisme

Alemtuzumab er et rekombinant DNA-afledt humaniseret monoklonalt antistof rettet mod 21 – 28 kD celleoverfladeglykoprotein CD52. Alemtuzumab er et IgG1-kappa-antistof med human variabel struktur og konstante regioner samt komplementær-determinerende regioner fra et rottemonoklonalt antistof. Antistoffet har en molekylvægt på cirka 150 kD.

Alemtuzumab binder til CD52, som er et celleoverfladeantigen, der findes i høje niveauer på T- (CD3⁺) og B- (CD19⁺) lymfocytter og i lavere niveauer på natural killer(NK-) celler, monocytter og makrofager. Der er registreret lidt eller intet CD52 på neutrofiler, plasmaceller og knoglemarvsstamceller. Alemtuzumab virker via antistofafhængig cellulær cytolyse og komplementmedieret lyses efterfølgende celleoverfladebinding til T- og B-lymfocytter.

Det er ikke fuldt belyst, via hvilke mekanismer LEMTRADA udøver dets terapeutiske effekter. Forskning tyder dog på immunmodulerende effekter via deplektion og repopulation af lymfocytter, herunder:

- Ændringer i antal, proportioner og egenskaber for visse lymfocytundergrupper efter behandling

- Øget repræsentation af regulatoriske T-celleundergrupper
- Øget repræsentation af *memory* T- og B-lymfocytter
- Forbigående effekter på komponenter med naturlig immunitet (dvs. neutrofiler, makrofager, NK-celler)

Reduktion i niveauet af cirkulerende B- og T-celler via LEMTRADA og efterfølgende repopulation kan reducere potentialet for angreb, hvilket i sidste ende forsinker sygdomsudviklingen.

Farmakodynamisk virkning

LEMTRADA depleterer cirkulerende T- og B-lymfocytter efter hvert behandlingsforløb med de lavest observerede værdier 1 måned efter et behandlingsforløb (det tidligste postbehandlingstidspunkt i fase-3-studier). Lymfocytter repopuleres over tid, og B-cellegendannelse er normalt afsluttet inden for 6 måneder. CD3+- og CD4+-lymfocytaltal stiger langsommere mod normalen, men er generelt ikke vendt tilbage til *baseline* ved 12-måneders postbehandling. Cirka 40 % af patienterne havde totale lymfocytaltal, der nåede den laveste normalgrænse (LLN) inden for 6 måneder efter hvert behandlingsforløb, og ca. 80 % af patienterne havde totale lymfocytaltal, der nåede LLN inden for 12 måneder efter hvert behandlingsforløb.

Neutrofilocytter, monocytter, eosinofilocytter, basofilocytter og *natural killer* celler er kun midlertidigt påvirkede af LEMTRADA.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning af alemtuzumab ved MS blev evalueret i 3 randomiserede, rater-blindede, aktiv-komparator kliniske studier og et ukontrolleret, rater-blindet forlængelsesstudie med RRMS-patienter.

Studiedesign/demografi for studie 1, 2, 3 og 4 fremgår af tabel 2.

Tabel 2: Studiedesign og <i>baseline</i>-karakteristika for studie 1,2, 3 og 4			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Navn på studie	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Studiedesign	Kontrolleret, randomiseret, rater-blindet	Kontrolleret, randomiseret, rater- og dosis-blindet	Kontrolleret, randomiseret, rater-blindet
Sygdomsanamnese	Patienter med aktiv MS, defineret som mindst 2 attacker inden for de foregående 2 år.		Patienter med aktiv MS, defineret som mindst 2 attacker inden for de foregående 2 år og 1 eller flere kontrastforstærkende læsioner
Varighed	2 år		3 år [‡]
Studiepopulation	Behandlingsnaive patienter	Patienter med utilstrækkelig respons på tidligere behandling*	Behandlingsnaive patienter
Baseline-karakteristika			
Gennemsnitsalder (år)	33	35	32
Gennemsnitlig/median sygdomsvarighed	2/1,6 år	4,5/3,8 år	1,5/1,3 år
Gennemsnitlig varighed af tidligere MS-behandling (≥ 1 lægemidler anvendt)	Ingen	36 måneder	Ingen
Andel, der tidligere har fået ≥ 2 MS-behandlinger	Ikke relevant.	28 %	Ikke relevant.
Gennemsnitlig EDSS-score ved <i>baseline</i>	2,0	2,7	1,9
	Studie 4		
Navn på studie	CAMMS03409		
Studiedesign	Ukontrolleret, rater-blindet forlængelsesstudie		
Studiepopulation	Patienter, der deltog i CAMMS223, CAMMS323 eller CAMMS32400507 (se <i>baseline</i> karakteristika ovenfor)		
Varighed af opfølgning	4 år		

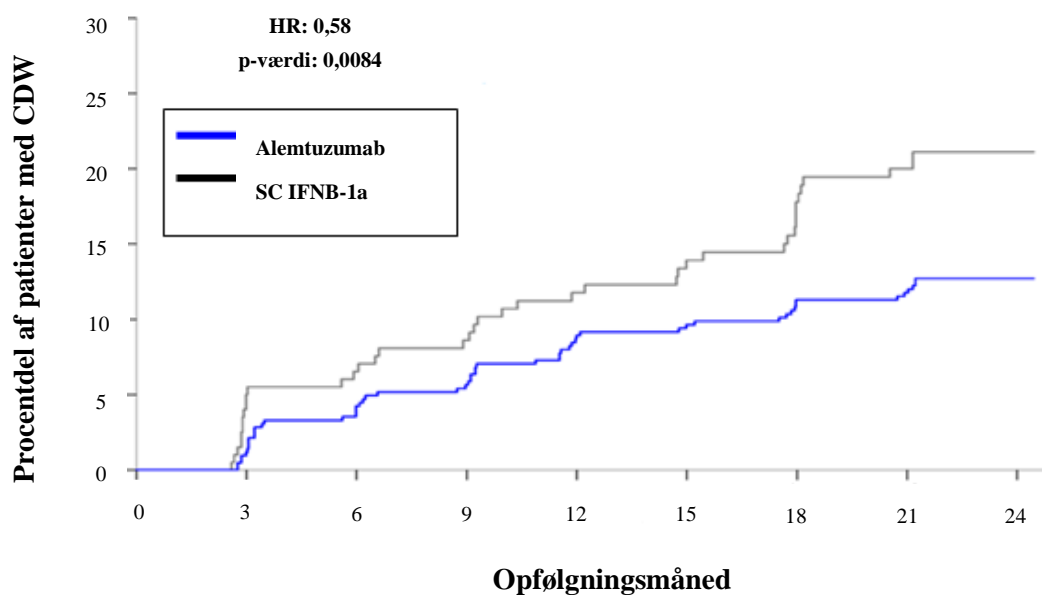
* Defineret som patienter med mindst 1 attack under behandling med betainterferon eller glatirameracetat efter at have været i behandling med lægemidlet i mindst 6 måneder.

‡ Studiets primære endepunkt blev nået efter 3 år. Yderligere opfølgning gav data gennem en median på 4,8 år (maks. 6,7).

Resultaterne for studie 1 og 2 er vist i tabel 3.

Tabel 3: Vigtige kliniske og MR-endepunkter fra studie 1 og 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiets navn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniske endepunkter	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	IFN β -1a s.c. (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	IFN β -1a s.c. (N = 202)
Attakhypighed ¹ Årlig attackhyppighed (ARR) (95 % CI)	0,18 (0,13 – 0,2)	0,39 (0,29 – 0,53)	0,26 (0,21 – 0,33)	0,52 (0,41 – 0,66)
Rate ratio (95 % CI) Risikoreduktion	0,45 (0,32 – 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39 – 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Funktionstab ¹ (Bekræftet funktionstabs forværring [CDW] ² Patienter med 6 måneder CDW (95 % CI)	8,00 % (5,7 – 11,2)	11,1 % (7,3 – 16,7)	12,7 % (9,9 – 16,3)	21,1 % (15,9 – 27,7)
Hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,40 – 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38 – 0,87) (p = 0,0084)	
Patienter uden attaker ved år 2 (95 % CI)	77,6 % (72,9 – 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1 – 65,5)	65,4 % (60,6 – 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5 – 53,5)
Ændring fra <i>baseline</i> i EDSS ved år 2 ³ (95 % CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29 – 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07 – 0,41)
MR-endepunkter (0 – 2 år)				
Median %-ændring i volumen af MR-T2-læsioner	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7 – 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Patienter med nye eller forstørrede T2-læsioner efter år 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Patienter med gadolinium-opladende læsioner efter år 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Patienter med nye T1-hypointense læsioner efter år 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Median %-ændring i hjerneparenkymfraktion	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Co-primære endepunkter: ARR og CDW. Studiet blev betegnet som vellykket, hvis mindst ét af de to-primære endepunkter blev opnået.</p> <p>2 CDW var defineret som en forøgelse på mindst 1 point på EDSS (<i>expanded disability status scale</i>) fra en <i>baseline</i> EDSS-score \geq 1,0 (1,5 point forøgelse for patienter med <i>baseline</i> EDSS på 0), der blev fastholdt i 6 måneder.</p> <p>3 Estimeret ved anvendelse af en blandet model for gentagne målinger.</p>				

Figur 1: Tid til 6-måneders bekræftet funktionstabs forværring i Studie 2



Sværhedsgrad af attack

På linje med effekten på attackhyppighed viste understøttende analyser fra Studie 1 (CAMMS323), at LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant færre LEMTRADA-behandlede patienter, der oplevede alvorlige attacker (61 % reduktion, $p = 0,0056$), og signifikant færre attacker, der medførte steroidbehandling (58 % reduktion, $p < 0,0001$) sammenlignet med IFN β -1a.

Understøttende analyser fra Studie 2 (CAMMS32400507) viste, at LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant færre LEMTRADA-behandlede patienter, der oplevede alvorlige attacker (48 % reduktion, $p = 0,0121$), og signifikant færre attacker, der medførte steroidbehandling (56 % reduktion, $p < 0,0001$) eller indlæggelse (55 % reduktion, $p = 0,0045$) sammenlignet med IFN β -1a.

Bekræftet funktionstabs forbedring (CDI)

Tid til indtruffet CDI blev defineret som en reduktion på mindst et point på EDSS fra en *baseline* EDSS-score ≥ 2 , der blev fastholdt i mindst 6 måneder. CDI er et mål for forbedring i vedvarende funktionstab. 29 % af patienter, der fik LEMTRADA, nåede CDI i Studie 2, mens kun 13 % af patienterne, der fik subkutan IFN β -1a, nåede dette endepunkt. Forskellen er statistisk signifikant ($p = 0,0002$).

Studie 3 (fase 2-studie CAMMS223) evaluerede LEMTRADAs sikkerhed og virkning hos patienter med RRMS i mere end 3 år. Patienterne havde EDSS 0 – 3,0, mindst 2 MS-attacke i løbet af de forudgående 2 år og ≥ 1 gadolinium-opladende læsion ved studiestart. Patienterne havde ikke tidligere fået behandling for MS. Patienterne blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag ($N = 108$) eller 24 mg/dag ($N = 108$), givet én gang dagligt i 5 dage i måned 0 og i 3 dage ved -måned 12, eller med IFN β -1a 44 μg s.c. ($N = 107$) administreret 3 gange om ugen i 3 år. 46 patienter fik et tredje behandlingsforløb med LEMTRADA på 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 3 dage ved -måned 24.

Efter 3 år reducerede LEMTRADA risikoen for 6-måneders-CDW med 76 % (*hazard ratio* 0,24 [95 % CI: 0,110 – 0,545], $p < 0,0006$) og reducerede ARR med 67 % (*rate ratio* 0,33 [95 % CI: 0,196 – 0,552], $p < 0,0001$) sammenlignet med subkutan IFN β -1a. LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant lavere EDSS-scoring (forbedring sammenlignet med *baseline*) 2 år efter opfølgning sammenlignet med IFN β -1a ($p < 0,0001$).

I subgruppen af RRMS-patienter med 2 eller flere attacke i det forgangne år og mindst 1 Gd-opladende T1-læsion ved *baseline* var ARR 0,26 (95 % CI: 0,20; 0,34) i gruppen, der blev behandlet med LEMTRADA

(n = 205) og 0,51 (95 % CI: 0,40; 0,64) i IFNB-1a-gruppen (n = 102) (p < 0,0001). Denne analyse indbefatter udelukkende data fra fase 3-studier (CAMMS324 og CAMMS323) på grund af forskelle i algoritmerne for MR-optagelserne mellem fase 2- og fase 3-studierne. Resultaterne er indhentet fra en post-hoc analyse og bør tolkes med varsomhed.

Data for langtidseffekt

Studie 4 var et fase 3, multicenter, åben-label, rater-blindet, effekt og sikkerheds forlænget studie for patienter med RRMS, der deltog i studie 1, 2 eller 3 (tidligere fase 3 og 2 studier) for at vurdere langtidseffekt og sikkerhed af LEMTRADA. Studiet viser effekt og sikkerhed gennem en median på 6 år fra indgangen til studierne 1 og 2. Patienterne i forlængningsstudiet (studie 4) var berettigede til at modtage yderligere LEMTRADA-behandlingsforløb efter behov ved dokumentation af fornyet sygdomsaktivitet, defineret som forekomsten af ≥ 1 MS-attakker og/eller ≥ 2 nye eller forstørrede hjerne- eller spinalskader på MR-scanning (magnetisk resonans). Yderligere LEMTRADA-behandlinger blev administreret som 12 mg/dag i 3 på hinanden følgende dage (samlet dosis 36 mg) mindst 12 måneder efter det foregående behandlingsforløb.

91,8 % af patienterne behandlet med LEMTRADA 12 mg i studie 1 og 2 indgik i studie 4. 82,7 % af disse patienter gennemførte studiet. Omkring halvdelen (51,2 %) af patienterne, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2, som indgik i studie 4, modtog kun de første 2 behandlingsforløb af LEMTRADA og ingen anden sygdomsmodificerende behandling gennem 6 års opfølgning.

46,6 % af patienterne, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2, modtog yderligere behandlingsforløb efter dokumenteret bevis for MS-sygdomsaktivitet (atak og/eller MR) og den behandlende læges beslutning om at genbehandle. Ingen karakteristika ved studieindgang identificerede patienter, der senere ville modtage et eller flere yderligere behandlingsforløb.

Gennem 6 års indledende LEMTRADA-behandling viste patienterne, der fortsatte i opfølgningen, antal MS-attakker, hjerne læsionsdannelse på MR og hjernevolumentab, som var i overensstemmelse med LEMTRADAs behandlingseffekter i studie 1 og 2, samt overvejende stabile eller forbedrede invaliditets scorer. Inklusive opfølgning i studie 4 havde patienter, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA i henholdsvis studie 1 og 2, ARR'er 0,17 og 0,23. CDW blev set i 22,3 % og 29,7 %, mens 32,7 % og 42,5 % opnåede CDI. Hvert år i studie 4 fortsatte patienter fra begge studier med at vise lav risiko for at danne nye T2 (27,4 % til 33,2 %) eller gadolinium-opladende læsioner (9,4 % til 13,5 %) og den gennemsnitlige årlige procentvise ændring i hjerneparenkymfraktionen varierede fra 0,19 % til 0,09 %.

Blandt patienter, der modtog et eller to yderligere LEMTRADA-behandlingsforløb, blev der set forbedringer i atak rate, MR-aktivitet og gennemsnitlige funktionstabsresultater efter en første eller anden LEMTRADA-behandling (behandlingsforløb 3 og 4) i forhold til resultaterne i det foregående år. For disse patienter faldt ARR fra 0,79 i året før behandlingsforløb 3 til 0,18 et år efter, og den gennemsnitlige EDSS score fra 2,89 til 2,69. Procentdelen af patienter med nye eller forstørrende T2-læsioner faldt fra 50,8 % året før behandlingsforløb 3 til 35,9 % et år efter og nye gadolinium-opladende læsioner fra 32,2 % til 11,9 %. Lignende forbedringer i ARR, gennemsnitlig EDSS score og T2 og gadolinium-opladende læsioner blev set efter behandlingsforløb 4 sammenlignet med det foregående år. Disse forbedringer blev efterfølgende opretholdt, men der kan ikke fastslås konkrete konklusioner med hensyn til den langsigtede effekt (f.eks. 3 og 4 år efter yderligere behandlingsforløb), fordi mange patienter gennemførte studiet, inden de nåede disse tidspunkter.

Fordele og risici ved 5 eller flere behandlingsforløb er ikke fastslået.

Immunogenicitet

Som ved alle terapeutisk proteiner er der potentiale for immunogenicitet. Data afspejler den procentdel af patienter, hvis testresultater blev betraget som værende positive for antistoffer mod alemtuzumab vha. en enzymkoblet immunadsorptionsanalyse (ELISA) og bekræftet ved kompetitiv bindingsteknik. Positive prøver blev yderligere undersøgt for beviser på *in vitro* inhibering vha. flowcytometriteknik. Patienter i kliniske MS-studier fik indsamlet serumprøver 1, 3 og 12 måneder efter hvert behandlingsforløb til

bestemmelse af anti-alemtuzumab-antistoffer. Cirka 85 % af de patienter, der fik LEMTRADA, blev testet positive for anti-alemtuzumab-antistoffer i løbet af studiet, og ≥ 90 % af disse patienter blev også testet positive for antistoffer, der hæmmede alemtuzumab-binding *in vitro*. Patienter, der udviklede anti-alemtuzumab-antistoffer, gjorde dette inden for 15 måneder efter den første eksponering. Gennem 2 behandlingsforløb var der ingen sammenhæng mellem tilstedeværelse af anti-alemtuzumab eller hæmmende anti-alemtuzumab-antistoffer og reduktion i effektivitet, ændring i farmakodynamiske egenskaber eller forekomst af bivirkninger, herunder IAR'er. Højttiter anti-alemtuzumab antistoffer observeret hos nogle patienter var forbundet med ufuldstændig lymfocytudtømmning efter et tredje eller fjerde behandlingsforløb, men der var ingen klar påvirkning af anti-alemtuzumab antistoffer på den kliniske effekt eller sikkerhedsprofil af LEMTRADA.

Forekomsten af antistoffer afhænger i høj grad af analysens følsomhed og specificitet. Derudover kan den observerede incidens for antistof- (herunder hæmmende antistof) positivitet i en analyse være påvirket af flere faktorer, herunder analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøveindsamling, anden samtidig lægemiddelbehandling samt underliggende sygdom. Af disse årsager kan en sammenligning af forekomst af antistoffer mod LEMTRADA med forekomst af antistoffer mod andre produkter være misvisende.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med alemtuzumab hos børn fra fødslen til under 10 år til behandling af multipel sclerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med LEMTRADA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved RRMS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alemtuzumabs farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos i alt 216 patienter med RRMS, der fik intravenøse infusion af enten 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 5 på hinanden følgende dage og derefter i 3 på hinanden følgende dage 12 måneder efter det første behandlingsforløb. Serumkoncentrationen blev forøget for hver dosis i et behandlingsforløb, hvor de højeste observerede koncentrationer opstod efter den sidste infusion i et behandlingsforløb. Administration af 12 mg/dag medførte et gennemsnitligt C_{\max} på 3.014 ng/ml på dag 5 i det første behandlingsforløb og på 2.276 ng/ml på dag 3 i det andet behandlingsforløb. Den initiale (α) halveringstid var ca. 4 – 5 dage, var sammenlignelig mellem de 2 forløb og medførte lave eller ikke-detekterbare serumkoncentrationer inden for ca. 30 dage efter hvert behandlingsforløb.

Alemtuzumab er et protein, hvor den forventede metaboliseringsvej er nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer via vidt udbredte proteolytiske enzymer. Der er ikke udført klassiske studier i biotransformation.

Der kan ikke træffes nogen konklusioner ud fra de tilgængelige data vedrørende effekten af race eller køn på alemtuzumabs farmakokinetik. Farmakokinetikken af alemtuzumab i RRMS er ikke blevet undersøgt hos patienter i alderen 55 år og derover.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenese og mutagenese

Der er ingen studier, der evaluerer alemtuzumabs karcinogene og mutagene potentiale.

Fertilitet og reproduktion

Behandling med intravenøs alemtuzumab ved doser på op til 10 mg/kg/dag i 5 på hinanden følgende dage (AUC på 7,1 gange human eksponering ved den anbefalede daglige dosis) havde ingen effekt på fertilitet og reproduktionsevne hos hu-CD52-transgenetiske hanmus. Antallet af normale sædceller var signifikant

reduceret (< 10 %) i forhold til kontroller, og den procentvise andel af unormale sædceller (adskilte hoveder eller ingen hoveder) var signifikant forøget (op til 3 %). Disse ændringer påvirkede dog ikke fertiliteten og blev derfor ikke betragtet som værende virkninger.

Hos hunmus doseret med intravenøs alemtuzumab op til 10 mg/kg/dag (AUC 4,7 gange den human eksponering ved den anbefalede daglige dosis) i 5 på hinanden følgende dage før indsættelse til vild-type hanmus, blev det gennemsnitlige antal corpus luteum og implantationsområder pr. mus signifikant reduceret sammenlignet med vehikelbehandlede dyr. Reduceret vægtforøgelse ved drægtighed i forhold til kontroldyrene blev observeret hos drægtige mus, der fik 10 mg/kg/dag.

Et studie af reproduktionstoksicitet hos drægtige mus eksponeret for intravenøse doser af alemtuzumab op til 10 mg/kg/dag (AUC 2,4 gange human eksponering ved den anbefalede dosis på 12 mg/dag) i 5 på hinanden følgende dage under drægtighedsperioden medførte en signifikant stigning i antallet af moderdyr, hvor alle fostre var døde eller resorberede, sammen med en ledsagende reduktion i antallet af moderdyr med levedygtige fostre. Der blev ikke observeret eksterne misdannelser, misdannelser i bløddele eller skeletmisdannelser ved doser på til 10 mg/kg/dag.

Placentapassage og potentiel farmakologisk virkning af alemtuzumab blev registreret hos mus under drægtighed og efter fødslen. I musestudier blev der observeret ændringer i lymfocytantal hos unger, der blev eksponeret for alemtuzumab i doser på 3 mg/kg/dag i 5 på hinanden følgende dage (AUC 0,6 gange human eksponering ved den anbefalede dosis på 12 mg/dag) *in utero*. Kognitiv, fysisk og seksuel udvikling af unger, der blev eksponeret for alemtuzumab under diegivning blev ikke påvirket ved alemtuzumab-doser på op til 10 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumphosphatdihydrat (E339)
Dinatriumedetatdihydrat
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Koncentrat

4 år

Fortyndet infusionsvæske

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist for 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det, at produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C – 8 °C, beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Koncentrat

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

LEMTRADA leveres i et klart, 2 ml hætteglas med en butylgummiprop og aluminiumshætte med et aftageligt plastiklåg.

Pakningsstørrelse: karton med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Indholdet af hætteglasset skal inspiceres for synlige partikler og misfarvning før anvendelse. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i koncentratet, eller hvis det er misfarvet.

Undgå at ryste hætteglas før brug.

Til intravenøs anvendelse skal der suges 1,2 ml LEMTRADA fra hætteglasset til en kanyle via en aseptisk teknik. Injicer koncentratet i 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-infusionsvæske eller (5 %) glucose-infusionsvæske. Dette lægemiddel må ikke fortyndes med andre opløsningsmidler. Posen skal vendes forsigtigt for at blande opløsningen.

Der skal tages forholdsregler til at sikre sterilitet af den klargjorte opløsning. Det anbefales, at det fortyndede produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/869/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. september 2013

Dato for seneste fornyelse: 2. juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Tyskland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSURer for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesprogram

Inden markedsføring i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå aftale med de relevante nationale myndigheder om et uddannelsesprogram for sundhedspersoner og patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved markedsføringen og efter markedsføringen sikre, at alle læger, som har til hensigt at ordinere LEMTRADA, efter aftale med de relevante nationale myndigheder i hver medlemsstat, hvor LEMTRADA markedsføres, får tilsendt en opdateret uddannelsespakke til læger med følgende indhold:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersonale
- Tjekliste til den ordinerende læge
- Patientvejledning
- Patientkort

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. LEMTRADA-behandling skal udelukkende initieres og superviseres af en neurolog med erfaring i behandling af patienter med multipel sclerose (MS) på et hospital med adgang til en intensivafdeling.
2. En beskrivelse af de risici, der er forbundet med brugen af LEMTRADA, dvs.:
 - Immun trombocytopenisk purpura (ITP)
 - Nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom)
 - Thyreoidea-lidelser
 - Alvorlige infektioner
 - Andre sekundære autoimmune sygdomme og sygdomme i immunsystemet, inklusive HLH, AIH, erhvervet hæmofili A, Stills sygdom hos voksne (adult-onset Still's disease, AOSD) og autoimmun encefalit (AIE).
 - Alvorlige reaktioner tidsmæssigt associeret med LEMTRADA infusion, inklusive myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni
 - Trombotisk trombocytopenisk purpura
 - Progressiv multifokal leukoencefalopati
3. Anbefalinger til, hvordan disse risici mindskes gennem passende patientrådgivning, monitorering og organisering.
4. Et afsnit med "ofte stillede spørgsmål"

Tjeklisten til den ordinerende læge skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. Liste over test, der skal udføres i forbindelse med den indledende screening af patienten
2. Vaccinationsforløb, der skal være afsluttet 6 uger inden behandling
3. Præmedicinering, generel helbredsstatus samt graviditets- og præventionskontrol inden behandling
4. Infusionsvejledning (før, under og efter) med henblik på at reducere tidsmæssigt associerede alvorlige reaktioner ved LEMTRADA infusion

5. Monitoreringer under behandlingen og i mindst 48 måneder efter den sidste behandling
6. En specifik angivelse af, at patienten er blevet informeret og forstår risiciene ved alvorlige autoimmune lidelser, infektioner og maligniteter samt forholdsreglerne for at minimere dem

Patientvejledningen skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. En beskrivelse af de risici, der er forbundet med brugen af LEMTRADA, dvs.:
 - Immun trombocytopenisk purpura (ITP)
 - Nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom)
 - Thyreoidea-lidelser
 - Alvorlige infektioner
 - Andre sekundære autoimmune sygdomme og sygdomme i immunsystemet, inklusive HLH, AIH, erhvervet hæmofili A, Stills sygdom hos voksne (adult-onset Still's disease, AOSD) og autoimmun encefalit (AIE).
 - Alvorlige reaktioner tidsmæssigt associeret med LEMTRADA infusion, inklusive myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni
 - Trombotisk trombocytopenisk purpura
 - Progressiv multifokal leukoencefalopati
2. En beskrivelse af tegn og symptomer på autoimmune risici
3. En beskrivelse af den bedste fremgangsmåde, hvis der forekommer tegn og symptomer på disse risici (f.eks. hvordan patienten kontakter lægerne)
4. Anbefalinger til udarbejdelse af en tidsplan for overvågningen

Patientkortet skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. En advarsel til det sundhedspersonale, der til enhver tid behandler patienten, herunder ved akut behandling, om at patienten er blevet behandlet med LEMTRADA
2. At behandlingen med LEMTRADA kan øge risikoen for:
 - Immunmedierede reaktioner som f.eks. thyreoideasygdomme, immun trombocytopenisk purpura (ITP), nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom), autoimmun hepatitis (AIH), erhvervet hæmofili A og HLH, TTP, PML
 - Alvorlige infektioner
 - Alvorlige reaktioner tidsmæssigt associeret med LEMTRADA infusion, inklusive myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni
3. Kontaktdata for den læge, der ordinerer LEMTRADA

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at undersøge forekomsten af dødelighed hos patienter, der behandles med Lemtrada sammenlignet med en relevant patientpopulation, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et sikkerhedsstudie udført efter udstedelse af markedsføringstilladelsen, der sammenligner Lemtrada med en relevant kontrol.	Q3 2024
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at vurdere kompliance med den terapeutiske indikation og effektiviteten af foranstaltninger, der skal minimere risikoen for kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger i tæt tidsmæssig sammenhæng med Lemtrada infusion og immummedierede bivirkninger, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et compliancestudie.	Q3 2024

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON/PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
alemtuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

E339, dinatriumedetatdihydrat, E508, E340, E433, natriumchlorid, vand til injektionsvæske

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
12 mg/1,2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Anvendes senest 8 timer efter fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses-eller rystes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/869/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET/HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

LEMTRADA 12 mg koncentrat, sterilt
alemtuzumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning alemtuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får LEMTRADA
3. Sådan får du LEMTRADA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

LEMTRADA indeholder det aktive stof alemtuzumab, der anvendes til behandling af den type af multipel sclerose (MS) hos voksne, der kaldes recidiverende-remitterende multipel sclerose (RRMS). LEMTRADA helbreder ikke MS, men kan nedsætte antallet af angreb. Det kan også hjælpe med at udsætte eller bedre nogle af tegnene og symptomerne på MS. I kliniske studier oplevede patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, færre angreb og havde mindre sandsynlighed for at opleve yderligere funktionsnedsættelse end patienter, der blev behandlet med et beta-interferon, der blev givet flere gange om ugen som indsprøjtning.

LEMTRADA anvendes, hvis din MS er meget aktiv, på trods af, at du er blevet behandlet med mindst ét andet lægemiddel mod MS, eller hvis din MS udvikler sig hurtigt.

Hvad er multipel sclerose?

MS er en autoimmun sygdom, der påvirker centralnervesystemet (hjernen og rygmarven). Ved MS angriber immunsystemet fejlagtigt det beskyttende lag (myelin), som omgiver nervefibrene, hvilket giver anledning til, at der opstår en betændelseslignende tilstand (inflammation). Når denne inflammation fremkalder symptomer, kaldes det ofte et "angreb" eller et "tilbagefald". Patienter, der lider af RRMS, oplever angreb, der efterfølges af symptomfri perioder.

De symptomer, du oplever, varierer afhængigt af, hvilken del af centralnervesystemet der er påvirket. Den beskadigelse af nerveceller, der sker på grund af inflammationen, kan bedres, men efterhånden som sygdommen skrider frem, kan skaderne akkumulere og blive permanente.

Sådan virker LEMTRADA

LEMTRADA virker ved at påvirke immunsystemet, så det begrænser angrebene på nervesystemet.

2. Det skal du vide, før du får LEMTRADA

Du må ikke få LEMTRADA:

- hvis du er allergisk over for alemtuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i LEMTRADA (angivet i punkt 6)
- hvis du har HIV-infektion (humant immundefekt-virus)
- hvis du lider af en alvorlig infektion
- hvis du har en eller flere af følgende tilstande:
 - o en anden autoimmun sygdom udover multipel sclerose
 - o ukontrolleret forhøjet blodtryk
 - o har haft rifter i de blodkar, der forsyner hjernen med blod
 - o har haft et slagtilfælde
 - o har haft et hjertetilfælde eller brystmerter
 - o har haft blødningssygdomme

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får LEMTRADA. Efter at have gennemgået et behandlingsforløb med LEMTRADA kan du have en øget risiko for at udvikle andre autoimmune tilstande eller alvorlige infektioner. Det er vigtigt, at du forstår disse risici, og hvordan man holder øje med dem. Du vil få udleveret et patientkort og en patientvejledning med yderligere oplysninger. Da der kan opstå bivirkninger mange år efter behandlingen, er det vigtigt, at du altid har patientkortet på dig, mens du er i behandling og i 4 år efter den sidste infusion med LEMTRADA. Når du går til lægen, også selv om det ikke er for din MS, skal du vise patientkortet til lægen.

Din læge vil tage blodprøver, før din behandling med LEMTRADA sættes i gang. Disse prøver tages for at kontrollere, om du kan få LEMTRADA. Lægen vil også sikre sig, at du ikke lider af visse sygdomme eller lidelser, før din behandling med LEMTRADA sættes i gang.

• Autoimmune tilstande

Behandling med LEMTRADA kan øge risikoen for autoimmune tilstande. Det er tilstande, hvor dit immunsystem fejlagtigt angriber din krop. I det følgende finder du oplysninger om visse specifikke tilstande, som er set hos MS-patienter, der har været behandlet med LEMTRADA.

De autoimmune tilstande kan opstå mange år efter behandlingen med LEMTRADA. Derfor er det nødvendigt regelmæssigt at tage blod- og urinprøver indtil 4 år efter den sidste infusion. Disse prøver er også nødvendige, selv om du føler dig rask, og dine MS-symptomer er under kontrol. Der er visse tegn og symptomer, som du selv skal være opmærksom på. Desuden kan disse tilstande stadig opstå senere end 4 år efter, og derfor skal du fortsat være opmærksom på tegn og symptomer, også selvom du ikke længere får taget blod- og urinprøver en gang om måneden. Du finder detaljerede oplysninger om tegn og symptomer, prøver og ting, du skal gøre, under punkt 2 og 4 – *autoimmune tilstande*.

Du kan finde yderligere nyttige oplysninger om disse autoimmune tilstande (og de prøver, der skal til for at afsløre dem) i **LEMTRADA patientvejledningen**.

o **Erhvervet hæmofili A**

Ualmindeligvis har patienter udviklet en **blødningssygdom**, som hedder erhvervet hæmofili A, der skyldes, at antistoffer modarbejder faktor-VIII (et protein der er nødvendigt for at blodet kan størkne). Denne tilstand skal diagnosticeres og behandles øjeblikkeligt. Symptomerne på erhvervet hæmofili A er beskrevet under punkt 4.

o **Primær immun-trombocytopeni (ITP)**

Almindeligvis har patienter udviklet en **blødningsforstyrrelse**, der skyldes et lavt antal blodplader, og som kaldes primær immun-trombocytopeni (ITP). ITP skal diagnosticeres og behandles så hurtigt som muligt, da tilstanden ellers kan blive **alvorlig eller ligefrem dødelig**. Tegn og symptomer på ITP er beskrevet under punkt 4.

○ **Nyrelidelse (som f.eks. anti-GBM-sygdom)**

I sjældne tilfælde har patienter oplevet autoimmunrelaterede problemer med **nyrerne**, som f.eks. anti-glomerulær basalmembransygdom (anti-GBM sygdom). Tegn og symptomer på nyresygdom er beskrevet under punkt 4. Hvis sådanne lidelser ikke behandles, kan de føre til nyresvigt, der kræver dialyse eller transplantation, og være dødelige.

○ **Skjoldbruskkirtel-lidelser**

Mange patienter har oplevet en autoimmun lidelse i **skjoldbruskkirtlen**, der påvirker dennes evne til at producere eller kontrollere hormoner, der er vigtige for stofskiftet.

LEMTRADA kan give anledning til forskellige typer af skjoldbruskkirtel-lidelser herunder:

- **Over-aktiv skjoldbruskkirtel** (hypertyreose), hvor skjoldbruskkirtlen producerer for meget hormon
- **Under-aktiv skjoldbruskkirtel** (hypotyreose), hvor skjoldbruskkirtlen ikke producerer tilstrækkeligt med hormon.

Tegn og symptomer på skjoldbruskkirtel-lidelser er beskrevet under punkt 4.

Hvis du udvikler en skjoldbruskkirtel-lidelse, vil det i de fleste tilfælde være nødvendigt, at du får livslang behandling med lægemidler, der kan kontrollere lidelsen, og i visse tilfælde kan det være nødvendigt at fjerne skjoldbruskkirtlen.

Det er meget vigtigt, at du får den rette behandling for en skjoldbruskkirtel-lidelse, især hvis du bliver gravid efter behandlingen med LEMTRADA. En ubehandlet skjoldbruskkirtel-lidelse kan skade fostret eller skade barnet efter fødslen.

○ **Leverbetændelse**

Nogle patienter har udviklet leverbetændelse efter, de har fået LEMTRADA. Leverbetændelse kan diagnosticeres ved hjælp af de blodprøver, som du får taget med regelmæssige mellemrum efter behandlingen med LEMTRADA. Hvis du får et eller flere af følgende symptomer, skal du fortælle det til lægen: kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, manglende appetit, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørkfarvet urin eller øget tendens til blødning eller til at få blå mærker.

○ **Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)**

Der kan opstå en blodstørknings sygdom, som hedder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) i forbindelse med behandling med LEMTRADA. Blodpropper dannes i blodårerne og kan opstå hvor som helst i kroppen. Søg straks lægehjælp, hvis du får et eller flere af følgende symptomer: blødninger eller læsioner i munden eller på huden, som kan vise sig som små røde prikker, med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, feber, forvirring, taleforstyrrelser, gulfarvning af hud eller øjne (gulsot), nedsat urinmængde, mørkfarvet urin. Du skal straks søge akut lægehjælp, da TTP kan være livsfarligt (se punkt 4 'Bivirkninger').

○ **Sarkoidose**

Der er rapporteret om tilfælde af en autoimmun sygdom (sarkoidose) hos patienter i behandling med LEMTRADA. Symptomerne kan omfatte vedvarende tør hoste, åndenød, brystmerter, feber, hævede lymfekirtler, vægttab, udslæt og sløret syn.

○ **Autoimmun hjernebetændelse**

Autoimmun hjernebetændelse (en immunmedieret hjernesygdom) kan opstå efter indtag af LEMTRADA. Denne tilstand kan omfatte symptomer såsom adfærdsmæssige og/eller psykiatriske ændringer, kortidshukommelsestab eller anfald. Symptomerne kan ligne et MS-angreb. Kontakt din læge, hvis du udvikler et eller flere af disse symptomer.

○ **Andre autoimmune tilstande**

I nogle ualmindelige tilfælde har patienter oplevet autoimmune tilstande, der involverer **de røde eller hvide blodlegemer**. Disse lidelser kan diagnosticeres ved hjælp af de blodprøver, som du får taget med regelmæssige mellemrum efter behandlingen med LEMTRADA. Hvis du udvikler

en af disse tilstande, vil din læge fortælle dig det og tage de nødvendige foranstaltninger for at behandle dem.

- **Infusionsreaktioner**

De fleste af de patienter, der bliver behandlet med LEMTRADA, vil få bivirkninger på tidspunktet for infusionen eller op til 24 timer efter infusionen. Med henblik på at mindske infusionsreaktionerne vil lægen give dig andre lægemidler (se punkt 4 – *infusionsreaktioner*).

- **Andre alvorlige bivirkninger, der er opstået kort tid efter infusion med LEMTRADA**

Nogle patienter har fået alvorlige eller livstruende reaktioner efter infusion med LEMTRADA, herunder blødning i lungerne, hjertetilfælde, slagtilfælde eller rifter i de blodkar, der forsyner hjernen med blod. Reaktionen kan opstå efter en hvilken som helst dosis i behandlingsforløbet. I størstedelen af tilfældene opstod reaktionerne inden for 1 – 3 dage efter infusionen. Din læge vil overvåge dine livsvigtige funktioner, herunder blodtryk, før og under infusionen. Du skal straks søge læge, hvis du får et eller flere af følgende symptomer: vejrtrækningsbesvær, ophostning af blod, bryst smerter, hængende ansigtsmuskler, pludselig kraftig hovedpine, svaghedsfølelse i den ene side af kroppen, talebesvær eller nakkesmerter.

- **Hæmofagocytisk lymfocytose**

Behandling med LEMTRADA kan øge risikoen for overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (hæmofagocytisk lymfocytose), hvilket kan være dødeligt, hvis det ikke konstateres og behandles tidligt. Hvis du får flere forskellige symptomer som f.eks. feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt, skal du straks kontakte lægen.

- **Stills sygdom hos voksne (AOSD)**

AOSD er en sjælden sygdom, der har potentialet til at forårsage inflammation i flere organer med flere symptomer såsom feber over 39 °C, der varer mere end 1 uge, smerte, stivhed med eller uden hævelse i flere led og/eller hududslæt. Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever en kombination af disse symptomer.

- **Infektioner**

Patienter, der bliver behandlet med LEMTRADA, har en højere risiko for at få en **alvorlig infektion** (se punkt 4 – *infektioner*). Sædvanligvis kan disse infektioner behandles med standard-lægemidler.

Med henblik på at reducere risikoen for at få en infektion vil lægen undersøge, om du tager andre lægemidler, der kan påvirke immunsystemet. Derfor **er det vigtigt, at du fortæller lægen om alle de lægemidler, du tager.**

Du skal fortælle det til din læge hvis du lider af en alvorlig infektion, før du begynder LEMTRADA-behandlingen, da **din læge skal udsætte behandlingen, indtil infektionen er helbredt.**

Patienter, der behandles med LEMTRADA, har højere risiko for at udvikle herpesinfektion (f.eks. **forkølelssår**). Generelt har en patient, der har haft en herpesinfektion én gang, en øget risiko for at udvikle en herpesinfektion igen. Det er også muligt at udvikle en herpesinfektion for første gang. Det anbefales, at lægen ordinerer lægemidler med henblik på at nedsætte risikoen for at udvikle en herpesinfektion; du skal tage lægemidlet på de dage, hvor du får LEMTRADA, og i en måned efter behandlingen.

Desuden er infektioner, der kan føre til **forandringer i livmoderhalsen** (cervix), en risiko. Derfor anbefales det, at alle kvindelige patienter screenes hvert år, f.eks. i form af et skrab (*smear*) fra livmoderhalsen. Lægen vil forklare dig, hvilke prøver du har behov for.

Infektioner med en virus, der kaldes **cytomegalovirus**, er indberettet hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfælde skete inden for to måneder efter anvendelse af alemtuzumab. Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer på infektion som f.eks. feber eller hævede kirtler.

Patienter, som behandles med LEMTRADA, har fået infektioner, der skyldes en virus ved navn **Epstein-Barr-Virus (EBV)**, herunder alvorlige og sommetider dødelige tilfælde af leverbetændelse. Du skal straks fortælle det til lægen, hvis du får symptomer på en infektion som f.eks. feber, hævede lymfekirtler eller fatigue.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, har ligeledes en højere risiko for at udvikle **listeriainfektion** (en bakteriel infektion forårsaget af indtagelse af forurenede fødevarer). Listeriainfektion kan forårsage alvorlig sygdom, herunder meningitis, men kan behandles med passende lægemidler. For at mindske risikoen for dette bør patienter, der får LEMTRADA, ikke spise rå eller delvist rå kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter to uger før behandling, under behandlingen og i mindst en måned efter LEMTRADA-behandlingen.

Hvis du bor i et område, hvor **tuberkulose** er almindelig, kan du have en øget risiko for at blive smittet med tuberkulose. Din læge sørger for screening for tuberkulose.

Hvis du er bærer af en **hepatitis B- eller hepatitis C-infektion** (disse påvirker leveren), er det nødvendigt at udvise særlig forsigtighed, før du får LEMTRADA, da det ikke vides, om behandlingen kan føre til aktivering af hepatitisinfektionen, hvilket i så fald kan skade leveren.

Der har været tilfælde af en sjælden hjerneinfektion kaldet **PML** (progressiv multifokal leukoencefalopati) hos patienter, der har fået Lemtrada. PML er rapporteret hos patienter med andre risikofaktorer, specifikt forudgående behandling med MS-produkter, der er forbundet med PML.

PML kan føre til alvorligt handicap over uger eller måneder og kan være dødelig.

Symptomerne kan svare til et tilbagefald af MS og omfatter tiltagende svaghed eller klodsethed i lemmer, synsforstyrrelse, taleproblemer eller ændringer i tænkning, hukommelse og orientering, der fører til forvirring og personlighedsændringer. Det er vigtigt at informere dine pårørende eller omsorgspersoner om din behandling, da de kan bemærke symptomer, som du ikke er opmærksom på. Kontakt straks din læge, hvis du får symptomer, der tyder på PML.

- **Pneumoni og pericarditis**

Pneumoni (lungebetændelse) er rapporteret hos patienter, der er behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfælde opstod inden for den første måned efter behandling med LEMTRADA. Der er også rapporteret tilfælde af pericardieeffusion (ophobning af væske rundt om hjertet) og pericarditis (betændelse i slimhinden omkring hjertet) hos patienter behandlet med LEMTRADA. Du skal fortælle din læge om symptomer som åndenød, hoste, hvæsende vejrtrækning, bryst smerter eller trykken for brystet og ophostning af blod, da disse kan være forårsaget af pneumoni, perikardieeffusion eller pericarditis.

- **Betændelse i galdeblæren**

LEMTRADA kan øge din risiko for at få betændelse i galdeblæren. Dette kan være en alvorlig medicinsk tilstand, der kan være livstruende. Du bør fortælle det til din læge, hvis du har symptomer som mavesmerter eller ubehag, feber, kvalme eller opkastning.

- **Tidligere diagnosticeret cancer**

Hvis du tidligere har fået diagnosen cancer, skal du informere din læge om det.

- **Vacciner**

Det vides ikke, om LEMTRADA påvirker den måde, hvorpå du reagerer på en vaccine. Hvis du ikke har fået alle de vaccinationer, der standardmæssigt kræves, vil din læge beslutte, om du skal have dem før behandlingen med LEMTRADA. Specifikt vil lægen overveje at vaccinere dig mod skoldkopper, hvis du ikke har haft denne sygdom. En eventuel vaccination skal gives mindst 6 uger før, du starter på et behandlingsforløb med LEMTRADA.

Du må IKKE få visse typer af vacciner (**levende virusvacciner**), hvis du har fået LEMTRADA for nylig.

Børn og unge

LEMTRADA er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos MS-patienter under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med LEMTRADA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler (herunder også eventuelle vaccinationer eller naturlægemidler).

Ud over LEMTRADA er der andre behandlinger (herunder til behandling af MS eller andre tilstande), der kan påvirke dit immunsystem og dermed din evne til at bekæmpe infektioner. Hvis du bruger sådan et lægemiddel, kan lægen bede dig om at holde op med det, før du starter behandlingen med LEMTRADA.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under og i 4 måneder efter hvert behandlingsforløb med LEMTRADA.

Hvis du bliver gravid efter behandling med LEMTRADA, og du får en skjoldbruskkirtel-lidelse under graviditeten, er ekstra opmærksomhed nødvendig. Skjoldbruskkirtel-lidelser kan være skadelige for barnet (se punkt 2 *Advarsler og forsigtighedsregler – autoimmune tilstande*).

Amning

Det vides ikke, om LEMTRADA kan overføres til barnet via modermælk, men det er en risiko. Derfor frarådes det, at du ammer under og i 4 måneder efter hvert behandlingsforløb med LEMTRADA.

Modermælk har dog en række fordele (blandt andet kan den beskytte barnet mod infektioner), så du skal tale med din læge, hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil rådgive dig om, hvad der er bedst for dig og dit barn.

Frugtbarhed

Under selve behandlingen og i 4 måneder derefter kan du have LEMTRADA i kroppen. Det vides ikke, om LEMTRADA påvirker frugtbarheden i denne periode. Tal med lægen, hvis du planlægger at forsøge at blive gravid. Der er ingen tegn på, at LEMTRADA påvirker fertiliteten hos mænd.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mange patienter oplever bivirkninger i forbindelse med infusion eller inden for 24 timer efter infusion af LEMTRADA, og nogle af disse kan gøre det usikkert at køre bil og betjene maskiner, for eksempel svimmelhed. Hvis dette skulle ske, skal du standse den pågældende aktivitet, indtil du får det bedre.

LEMTRADA indeholder kalium og natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol **kalium** (39 mg) per infusion, dvs. det i det væsentlige er 'kaliumfrit'.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol **natrium** (23 mg) per infusion, dvs. det i det væsentlige er 'natriumfrit'.

3. Sådan får du LEMTRADA

Din læge vil forklare dig, hvordan LEMTRADA skal gives. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Den indledende behandling du får vil bestå af én infusion hver dag i 5 dage (behandlingsforløb 1) og én infusion hver dag i 3 dage et år senere (behandlingsforløb 2).

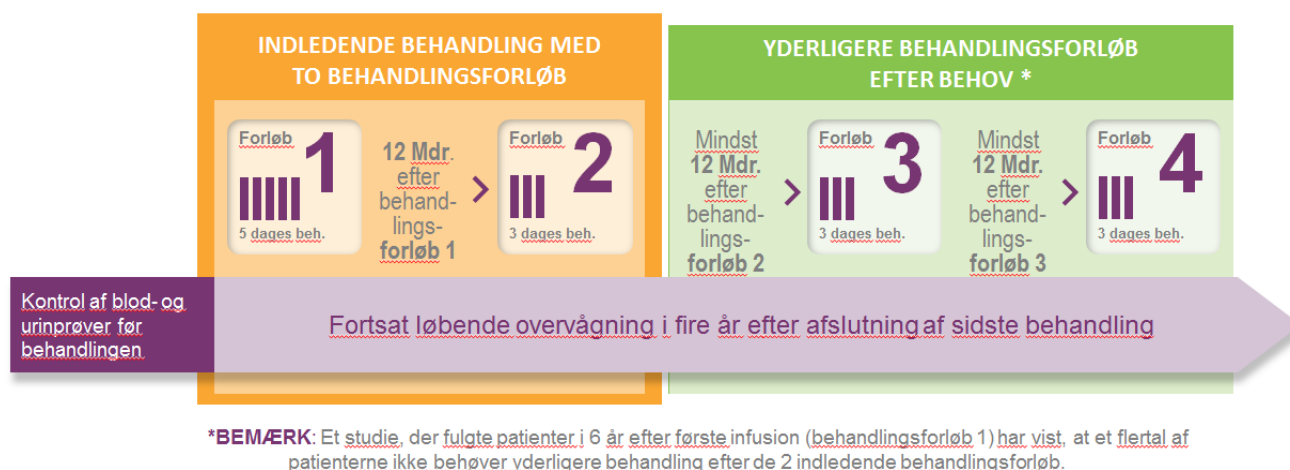
Mellem de to forløb får du ingen behandling med LEMTRADA. To behandlingsforløb kan reducere MS-aktiviteten i op til 6 år.

Nogle patienter kan få et eller to yderligere behandlingsforløb bestående af én infusion hver dag i 3 dage, hvis de har symptomer eller tegn på MS-sygdom efter de første to behandlingsforløb. Disse yderligere behandlingsforløb kan administreres tolv måneder eller længere efter de tidligere behandlinger.

Den maksimale daglige dosis er én infusion.

LEMTRADA gives som en infusion i en vene. Hver infusion tager cirka 4 timer. Overvågning af bivirkninger og regelmæssige blod- og urinprøver skal fortsætte i 4 år efter den sidste infusion.

Nedenstående skema kan være en hjælp til bedre at forstå, hvor længe behandlingen virker, og den påkrævede opfølgning.



Opfølgning efter behandling med LEMTRADA

Så snart du har fået LEMTRADA, skal du med regelmæssige mellemrum have taget prøver for at sikre, at eventuelle bivirkninger opdages og behandles korrekt. Disse prøver skal fortsætte indtil 4 år efter den sidste infusion og er beskrevet under punkt 4 - *de vigtigste bivirkninger*.

Hvis du får for meget LEMTRADA

Patienter, der ved et uheld fik for meget LEMTRADA i én infusion, oplevede alvorlige bivirkninger som f.eks. hovedpine, udslæt, lavt blodtryk eller hurtigere puls. Doser, der er højere end den anbefalede dosis, kan resultere i alvorligere eller længerevarende infusionsreaktioner (se punkt 4) eller en kraftigere indvirkning på immunsystemet. Behandlingen består i at afbryde infusionen med LEMTRADA og afhjælpe symptomerne.

Hvis en dosis LEMTRADA bliver glemt

Det er usandsynligt, at din dosis vil blive glemt, da den administreres af en sundhedsperson. Bemærk dog, at i tilfælde af en glemt dosis bør denne ikke gives samme dag som en planlagt dosis.

Spørg din læge, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **vigtigste bivirkninger** er **autoimmune tilstande**, der beskrives under punkt 2, og som omfatter:

- **erhvervet hæmofili A (en bestemt blødningssygdom)**, (ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): kan vise sig som pludselige blå mærker, næseblod, smertefulde eller hævede led, andre typer blødning eller at det tager længere tid end normalt, før en blødning stopper, når du har skåret dig.
- **I TP (blødningsforstyrrelse)** (almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): kan vise sig som små, spredte, røde, lyserøde eller violette prikker eller pletter på huden; at du lettere får blå mærker;

blødning fra et sår, som er svær at stoppe; kraftigere, længere eller hyppigere menstruationer end normalt; blødning i perioden mellem menstruationerne, blødende gummer eller næseblødning, der er nyopstået, eller som det tager længere end normalt at få stoppet; eller at du hoster blod op.

- **Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)** (sjældent – kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer): kan vise sig som blødning eller læsioner i munden eller på huden i form af små røde prikker, med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, feber, forvirring, taleforstyrrelser, gulfarvning af hud eller øjne (gulsot), nedsat urinmængde, mørkfarvet urin.
- **nyrelidelser** (sjældent – kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer): kan vise sig som blod i urinen (urinen er rød eller te-farvet) eller som hævede ben eller fødder. Det kan også føre til lungeskader, der kan resultere i, at du hoster blod op.

Hvis du bemærker nogle af disse tegn eller symptomer på blødningsforstyrrelser eller nyrelidelser, skal du straks kontakte lægen for at fortælle om symptomerne. Hvis du ikke kan få fat på din egen læge, skal du straks søge anden lægehjælp.

- **lidelser i skjoldbruskkirtlen** (meget almindelig – kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): kan vise sig som overdreven svedtendens; uforklarligt vægttab eller vægtstigning; hævede øjne; nervøsitet; hurtig puls; kuldefølelse; øget træthed; nyopstået forstoppelse.
- **lidelser, der involverer de røde og hvide blodlegemer** (ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), og som diagnosticeres ved hjælp af blodprøver.
- **sarkoidose** (ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Symptomerne kan omfatte vedvarende tør hoste, åndenød, brystmerter, feber, hævede lymfekirtler, vægttab, udslæt og sløret syn.
- **Autoimmun hjernebetændelse** (ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): kan omfatte symptomer såsom adfærdsmæssige og/eller psykiatriske ændringer, kortidshukommelsestab eller anfald. Symptomerne kan ligne et MS-angreb.

Alle disse alvorlige bivirkninger kan dukke op mange år efter, du har fået LEMTRADA. **Hvis du bemærker nogle af disse tegn eller symptomer, skal du straks kontakte din læge for at fortælle om dem.** Du vil også regelmæssigt få taget blod- og urinprøver for at sikre, at disse tilstande **bliver behandlet med det samme**, hvis de skulle opstå.

Oversigt over prøver for autoimmune tilstande:

Prøve	Hvornår?	Hvor længe?
Blodprøve (for at diagnosticere alle de alvorlige bivirkninger, der er anført ovenfor)	Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen	Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion
Urinprøve (yderligere prøve for at diagnosticere nyrelidelser)	Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen	Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion

Hvis du efter denne periode har symptomer på ITP, erhvervet hæmofili A, TTP eller lidelser i nyrer eller skjoldbruskkirtel, vil din læge tage flere prøver. Du skal også fortsætte med at være opmærksom med tegn og symptomer på bivirkninger, efter de fire år er forløbet, sådan som det er beskrevet i patientvejledningen, og du skal fortsætte med at have patientkortet på dig.

En anden **væsentlig bivirkning** er en **øget risiko for infektioner** (se herunder for oplysninger om, hvor ofte patienterne rammes af infektioner). I de fleste tilfælde er disse lette, men **alvorlige infektioner** kan forekomme.

Fortæl det straks til din læge, hvis du mærker nogle af disse tegn på infektion

- feber og/eller kulderystelser
- hævede lymfekirtler

For at nedsætte risikoen for visse infektioner kan din læge beslutte at vaccinere dig mod skoldkopper og/eller give dig andre vaccinationer, som lægen mener, du har behov for (se punkt 2: *Det skal du vide, før du får LEMTRADA – Vacciner*). Din læge kan også ordinere et lægemiddel mod forkølelsessår (se punkt 2: *Det skal du vide, før du får LEMTRADA – Infektioner*).

De **hyppigste bivirkninger** er **infusionsreaktioner** (se herunder for oplysninger om, hvor ofte patienterne oplever disse), som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller op til 24 timer efter infusionen. I de fleste tilfælde er disse lette, men visse alvorlige reaktioner kan forekomme. I visse tilfælde kan allergiske reaktioner forekomme.

Med henblik på at mindske infusionsreaktionerne vil lægen give dig lægemidler (kortikosteroider) før hver af de første 3 infusioner i et behandlingsforløb med LEMTRADA. Der kan også gives anden behandling for at mindske reaktionerne enten før infusionen, eller når du får symptomer. Desuden vil du blive overvåget under infusionen og i 2 timer efter afslutningen af infusionen. I tilfælde af alvorlige reaktioner kan man nedsætte infusionshastigheden eller helt stoppe infusionen.

Der henvises til **LEMTRADA patientvejledningen** for yderligere oplysninger om disse hændelser.

Du kan få følgende **bivirkninger**:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- **Infusionsreaktioner**, som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen: ændret puls, hovedpine, udslæt, udslæt på kroppen, feber, nældefeber, kulderystelser, kløe, rødme i ansigtet og på halsen, træthedsfølelse, kvalme
- **Infektioner**: infektioner i luftvejene som f.eks. forkølelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektioner, herpes infektioner
- Nedsat antal hvide blodlegemer (lymfocytter, leukocytter, neutrofile granulocytter)
- Lidelser i skjoldbruskkirtlen såsom overaktiv eller underaktiv skjoldbruskkirtel

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- **Infusionsreaktioner**, som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen: fordøjelsesbesvær, ubehag i brystet, smerter, svimmelhed, smagsforstyrrelser, søvnbesvær, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed, lavt blodtryk, smerter på infusionsstedet.
- **Infektioner**: hoste, øreinfektion, influenzalignende symptomer, bronkitis, lungebetændelse, svamp i munden (trøske) eller skeden, helvedesild, forkølelsessår, hævede eller forstørrede lymfekirtler, influenza, herpes zoster infektion, tandinfektion
- forøgelse af antallet af hvide blodlegemer, såsom neutrofilocytter, eosinocytter (forskellige typer hvide blodlegemer), bleghed og træthed på grund af blodmangel, fald i procent af røde blodlegemer, få eller mange blå mærker eller let eller megen blødning, hævelse af lymfeknuder
- overdrevet immunreaktion (allergisk reaktion)
- smerter i ryg, nakke eller i arme eller ben, muskelsmerter, muskelkramper, ledsmerter, smerter i mund eller hals
- betændelseslignende tilstand (inflammation) i mund, gummer eller tunge
- generel følelse af ubehag, svækkelse, opkastning, diarré, mavesmerter, mave-tarm-infektion, hikke
- unormal levertest
- halsbrand
- unormale tilstande, som kan konstateres ved undersøgelser: blod eller protein i urinen, langsom puls, uregelmæssig eller unormal puls, højt blodtryk, nedsat nyrefunktion, hvide blodlegemer i urinen
- blodudtrædning
- MS-attak
- rysten, følelsesløshed, sviende eller prikkende følelse

- autoimmun over-aktiv eller under-aktiv skjoldbruskkirtel, skjoldbruskkirtel antistoffer eller hævelse af skjoldbruskkirtlen i halsen (struma)
- hævede arme og/eller ben
- synsproblemer, øjenbetændelse med røde øjne og tåreflåd, øjensygdom forbundet med sygdom i skjoldbruskkirtlen
- fornemmelse af at snurre rundt eller miste balancen, migræne
- angstfølelse, depression
- unormalt kraftig, langvarig eller uregelmæssig menstruation
- akne, hudrødme, overdreven svedtendens, misfarvning af huden, hudlæsion, eksem eller irritation af huden/udslæt
- næseblødning, blå mærker
- hårtab
- astma
- muskel- og knoglesmerter, ubehag i brystet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- **Infektioner:** maveinfluenza, inflammation i tandkødet, neglesvamp, betændelse i mandlerne, akut bihulebetændelse, bakteriel hudinfektion, cytomegalovirusinfektion
- lungebetændelse
- fodsvamp
- unormale skraber (*smear*) fra skeden
- øget følsomhed i huden, føleforstyrrelse som følelsesløshed, prikkende fornemmelse og smerte, spændingshovedpine
- dobbeltsyn
- ørepine
- synkebesvær, halsirritation, hoste med slim
- vægttab, vægtstigning, reduktion af røde blodlegemer, forhøjet blodsukker, forøgelse af de røde blodlegemers størrelse
- forstoppelse, sure opstød, mundtørhed
- blødning fra endetarm
- blødning fra gummerne
- nedsat appetit
- blæredannelse, nattesved, ansigtshævelse, eksem
- stivhed, ubehag i arme eller ben
- nyresten, udskillelse af ketonstoffer i urinen, nyrelidelse
- nedsat/svagt immunsystem
- tuberkulose
- betændelse i galdeblæren med eller uden galdesten
- vorter
- autoimmun lidelse kendetegnet ved blødning (erhvervet hæmofili A)
- sarkoidose
- autoimmun hjernebetændelse (autoimmun encefalit)
- hudområder, der har mistet farve (vitiligo)
- autoimmunt pletvist hårtab (areat alopeci)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- overaktivering af hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (hæmfagocytisk lymfocytose)
- autoimmun blodstørknings sygdom (trombotisk trombocytopenisk purpura, TTP)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- listeriose (infektion med bakterien *Listeria monocytogenes*)/*listeria meningitis*
- blødning i lungerne
- hjerteanfald
- slagtilfælde
- rifter i blodkar (karotider eller vertebrale arterier), der forsyner hjernen med blod

- infektion der skyldes en virus ved navn Epstein-Barr-Virus
- inflammatorisk sygdom, der påvirker flere organer, Stills sygdom hos voksne (AOSD)

Vis Patientkortet og denne indlægsseddel til alle læger, der behandler dig, ikke kun til din neurolog.

Disse oplysninger findes også på Patientkortet og i den patientvejledning, du har fået af lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderpakningen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter fortynding på grund af den mulige risiko for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LEMTRADA indeholder

Aktivt stof: alemtuzumab.

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml.

Øvrige indholdsstoffer:

- dinatriumfosfatdihydrat (E339)
- dinatriumedetatdihydrat
- kaliumchlorid (E508)
- kaliumdihydrogenfosfat (E340)
- polysorbat 80 (E433)
- natriumchlorid
- vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

LEMTRADA er et klart, farveløst til let gulligt koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), som leveres i et hætteglas af glas med prop.

Der er 1 hætteglas i hver karton.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

Fremstiller

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 9140

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44353 (0) 1 403 56 00

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Som en hjælp til oplysning af patienter om mulige bivirkninger og vejledning i, hvad der skal gøres i tilfælde af visse bivirkninger, findes følgende materialer vedr. risikominimering:

- 1 Patientkort: Til patienten til at vise til andet sundhedspersonale for at gøre opmærksom på, at denne patient er i behandling med LEMTRADA.
- 2 Patientvejledning: Med yderligere oplysninger om autoimmune reaktioner, infektioner og andre oplysninger.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**Oplysninger om risikominimering - autoimmune tilstande**

- Det er yderst vigtigt, at din patient forstår nødvendigheden af de regelmæssige prøver, der skal tages, (i 4 år efter den sidste infusion) også selv om, de er asymptomatiske, og deres MS-sygdom er velkontrolleret.
- Du skal planlægge denne periodiske overvågning sammen med patienten.
- Patienter, der har problemer med at overholde disse aftaler, kan behøve yderligere rådgivning for at understrege de risici, der er forbundet med ikke at møde op til planlagte prøvetagninger.
- Du skal overvåge analyseresultaterne og være på vagt over for symptomer på bivirkninger.

- Gennemgå LEMTRADA patientvejledningen og indlægssedlen sammen med patienten. Mind patienten om at være opmærksom på symptomer, der relaterer sig til autoimmune tilstande, og at søge lægehjælp, hvis der er noget, han/hun er bekymret for.

Der findes også oplysningsmaterialer til sundhedspersonale:

- LEMTRADA vejledning til sundhedspersonale
- LEMTRADA træningsmodul
- LEMTRADA tjekliste til den ordinerende læge

Læs produktresuméet (findes på EMAs hjemmeside, anført herover) for yderligere oplysninger.

Oplysninger om klargøring forud for administration af LEMTRADA og om patientovervågning

- Patienten skal præmedicineres med kortikosteroider umiddelbart inden LEMTRADA-infusionen i de første 3 dage af alle behandlingsforløb. Derudover kan præmedicinering med antihistaminer og/eller antipyretika før administration af LEMTRADA også overvejes.
- Der skal gives oral profylakse mod herpes til alle patienter under behandlingen og i 1 måned derefter. I kliniske studier blev patienter behandlet med 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.
- Udfør *baseline*-test og screening som beskrevet i produktresuméet punkt 4.
- Indholdet af hætteglasset skal undersøges for partikler og misfarvning før administration. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er partikler i koncentratet, eller hvis det er misfarvet. **HÆTTEGLASSENE MÅ IKKE OMRYSTES FØR BRUG.**
- Brug aseptisk teknik til at trække 1,2 ml LEMTRADA fra hætteglasset og injicere det i 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-infusionsvæske eller (5 %) glucose-infusionsvæske. Posen skal vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Der skal udvises omhu for at sikre sterilitet af den klargjorte infusionsvæske.
- LEMTRADA-infusionsvæske administreres via intravenøs administration over cirka 4 timer.
- Der må ikke tilsættes andre lægemidler til LEMTRADA-infusionsvæske, ligesom sådanne ikke må infunderes via den samme intravenøse slange.
- Det anbefales, at produktet anvendes umiddelbart efter fortynding på grund af den mulige risiko for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.
- Procedureerne for korrekt håndtering og bortskaffelse skal overholdes. Spildt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Efter hver infusion skal patienten holdes under opsyn i 2 timer for infusionsassocierede reaktioner. Ved behov kan der gives symptomatisk behandling - se produktresuméet. Fortsæt med at tage prøver for autoimmune tilstande hver måned indtil 4 år efter sidste infusion. Der henvises til LEMTRADA vejledning til sundhedspersonale for yderligere oplysninger, eller læs produktresuméet, der findes på EMAs hjemmeside, anført herover.